THESIS. AMSTERDAM.
1929.

De moor...

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

LANE

MEDICAL LIBRARY

Gift of
Mr. William Wreden

HET RHINOSCLEROOM, IN HET BIJZONDER IN DE TROPEN

HET RHINOSCLEROOM, IN HET BIJZONDER IN DE TROPEN

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. D. VAN EMBDEN, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN IN DE AULA DER UNIVERSITEIT OP DINSDAG 29 OCTOBER 1929, 'S NAMIDDAGS TEN $4^1/_2$ URE,

DOOR

CORNELIS EWOUT DE MOOR, Arts,
GEBOREN TE ROTTERDAM

P. H. VERMEULEN — DE ACADEMISCHE BOEKHANDEL — AMSTERDAM

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/hetrhinoscleroom0000corn

STELLINGEN

I

Er bestaat nog geen opvatting, die het wezen van de z.g. cellen van MIKULICZ bevredigend verklaart.

II

Het bact. rhinoscleromatis vormt een biologisch scherp omlijnde eenheid in de groep der kapselbacteriën.

III

De gegevens tot het beoordeelen van de rol, welke de kapselbacteriën kunnen spelen bij het ontstaan van chronische catarrhale aandoeningen der bovenste luchtwegen, zijn nog onvoldoende; in het bijzonder hebben de desbetreffende dier-experimenten geen voldoende bewijskracht.

IV

Bij het ulcus juxta-pyloricum perforatum dient naast de sluiting een gastroenterostomie te worden verricht.

V

Bij de beoordeeling van het gevaar, dat de gele koorts voor Indië, waar de overbrenger dezer ziekte aanwezig is, oplevert, dient met de mogelijkheid van een reeds bestaande immuniteit der bevolking rekening te worden gehouden.

VI

Het experimenteel trachoom bij apen, door NOGUCHI beschreven, is echt trachoom.

VII

Het bestaan van een bulbocapnine-catatonie rechtvaardigt het aannemen van een toxinen-theorie ter verklaring van het ontstaan der motorische verschijnselen bij de clinische catatonie.

VIII

De experimenteele „gezwel"-vorming bij dieren, door BLUMENTHAL (1924) verkregen door enting van cultuur van op het bact. tumefaciens gelijkende bacteriën, gekweekt uit menschelijke tumoren, is beter op te vatten als een granuloom-woekering.

IX

Uit practische overwegingen dient de alastrim als pokken te worden beschouwd.

X

Bij iederen drenkeling dient bij den eersten koortsdag het vermoeden van de ziekte van WEIL te bestaan, teneinde het gunstigste moment voor de aetiologische diagnostiek niet te laten voorbijgaan.

Aan de nagedachtenis van mijn Moeder.
Aan mijn Vader.
Aan mijn Vrouw.

Bij het voltooien van mijn proefschrift neem ik gaarne de gelegenheid te baat, U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-Docenten der Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten te Amsterdam, mijn oprechten dank te betuigen voor het genoten onderwijs.

Hooggeleerde VAN RIJNBERK, ik dank U voor den tijd, dat ik als student-assistent op Uw Laboratorium mocht werken.

Hooggeleerde SNIJDERS, Hooggeachte Promotor, U ben ik dank verschuldigd voor de gelegenheid, die ge mij hebt geboden, Uw, in den loop der jaren met zorg vergaarde, materiaal en gegevens te mogen bewerken. Uw kritiek, de vele raadgevingen en Uw verhelderende inzichten hebben het schrijven van dit proefschrift voor mij tot een stijgend genoegen gemaakt.

Als assistent op Uw afdeeling, hebt Gij mij nimmer Uw belangstelling in alle medische werk en Uw verklarend woord in moeilijke problemen onthouden. Ik beschouw het als een zeer te benijden voorrecht, de fijnere beschaving van het bedrijf als arts en onderzoeker naar Uw voorbeeld te hebben leeren kennen. Dit acht ik voor mijn toekomstige loopbaan in Indië en het werk dat mij daar wacht, beslissend.

Hooggeleerde SCHÜFFNER, het vervult mij met gepasten trots, tot hen te behooren, die door U zijn ingewijd in velerlei problemen der Tropen-geneeskunde. In Uw laboratorium mocht ik tevens den leerrijken en interessanten tijd meemaken, toen een nieuw, belangrijk onderzoek op dit, door U zoo geliefde, gebied der geneeskunde een aanvang nam.

Hooggeleerde SWELLENGREBEL, U betuig ik gaarne mijn dank voor Uw belangrijke lessen.

Hooggeleerde NOORDENBOS, dat Gij mij toestond, ook na mijn studietijd, in Uw gastvrije kliniek te mogen vertoeven, heeft mij met dankbaarheid vervuld. Persoonlijk ben ik U zeer veel verschuldigd.

U, doktoren ter Sumatra's Oostkust, betuig ik mijn dank voor

het afstaan der gegevens en het materiaal, in dit proefschrift verwerkt.

Zeergeleerde DINGER, uit en door onze gesprekken heb ik veel geleerd. Ik ben U daarvoor en voor Uw vriendschappelijken omgang, zeer erkentelijk.

Aan allen, die op eenigerlei wijze aan het tot stand komen van dit proefschrift hebben meegewerkt, mijn welgemeenden dank. In het bijzonder geldt dit U, mevrouw VAN GELDER—SCHEFFER, voor de bereidwilligheid, waarmee Gij in letterlijken zin alles op schrift bracht.

INLEIDING.

De aanleiding tot het bewerken van dit proefschrift, was het feit, dat ik de beschikking kreeg over materiaal van nog niet uitvoerig gepubliceerde gevallen van rhinoscleroom uit Nederlandsch-Indië. Het betrof weefselstukjes van twee nieuwe gevallen, ter Sumatra's Oostkust waargenomen en de cultuur der bacteriën uit één dezer afwijkingen gekweekt. Daarenboven kon ik het reeds vroeger op Sumatra verzamelde materiaal (weefselstukjes van drie gevallen en één stam) nader onderzoeken.

De belangwekkende vragen, die zich daarbij dadelijk aan ons opdrongen, waren: 1e zijn dit werkelijk typische scleroomgevallen, 2e zijn de gevonden bacteriën identiek met de bacteriën van VON FRISCH. en 3e waar komen deze geïsoleerde gevallen vandaan, n.l. is er een verband te leggen met scleroomhaarden elders?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden, hebben wij in het eerste hoofdstuk ons rekenschap trachten te geven, hoe men in den loop der tijden het begrip scleroom heeft omgrensd, en welke patholoog-anatomische en klinische kenmerken deze merkwaardige aandoening karakteriseeren. Het is ons gebleken, dat over de pathologische anatomie en de klinische diagnostiek vrijwel eenstemmigheid bestaat (al zijn er nog wel kleine strijdpunten) en dat onze Indische gevallen met zekerheid als scleroom zijn op te vatten.

In het tweede hoofdstuk hebben wij bijeengebracht, wat er bekend is over de bacteriologie van het scleroom. Hier vindt men veel minder eensgezindheid, al schijnen in den laatsten tijd de meeningen meer in één richting te gaan, n.l. dat de uit de afwijking zelf gekweekte bacteriën vrijwel standvastig in hun eigenschappen zijn (een goed af te grenzen groep van kapselbacteriën vormen) en in de aetiologie van het scleroom een hoofdrol spelen.

Wat de studie van het scleroom bijzonder interessant maakt, is het feit, dat in de aetiologie en pathogenese dezer ziekte nog zooveel duister is. Hoewel er in latere jaren, in stijgende hoeveelheid, nieuwe mededeelingen over deze, blijkbaar steeds minder

zeldzaam voorkomende, afwijking verschenen, is toch het verlossende woord nog zeker niet gesproken en het bijdragen van nieuw materiaal nog steeds wenschelijk.

Voorloopig bleken onze stammen met de meer, critische, recente literatuurgegevens over de bacteriën van VON FRISCH goed in overeenstemming te brengen. Een eigen, nader vergelijkend onderzoek leek ons hier echter zeer wenschelijk.

We hebben in het derde hoofdstuk een overzicht der epidemiologische feiten trachten te geven. Bij het nagaan der literatuur bleek ons, dat het scleroom veel wijder verbreid is, dan men in het algemeen aanneemt. Buiten het, van ouds bekende, Oost-Europeesche haardencomplex, komen nog talrijke andere haarden of sporadische gevallen voor, vooral ook in de tropen en subtropen. Daarenboven wijzen de gegevens erop, dat wij ons bevinden in een periode van verdere uitbreiding en dat het scleroom langzamerhand in Oost-Europa een plaats gaat innemen, die aan de vroegere verhoudingen bij lepra herinnert, de bij ons bijkans vergeten ziekte, waarmee het scleroom zooveel epidemiologische overeenkomst vertoont. Het scleroom heeft dan ook een praktisch-hygienische belangrijkheid verkregen in landen, waar de ziekte endemisch heerscht en zich steeds aanzienlijker uitbreidt. Mogelijk verkeeren wij ook elders in een dergelijke periode van uitbreiding.

Voor Nederland heeft het scleroom tot dusverre geen beteekenis, maar er zouden, in het bijzonder door emigranten uit Oost-Europa, wel gevallen kunnen worden ingevoerd. In zekeren zin mag het een toeval heeten, dat in ons land nooit zekere rhinoscleroomgevallen zijn vastgesteld, waar Nederland toch tot voor korten tijd een belangrijk doorgangsgebied voor de Oost-Europeesche emigranten vormde. Het eenige, als vermoedelijk scleroom, door COHEN TERVAERT beschreven geval houdt, zooals in hoofdstuk III toegelicht zal worden, geen steek.

De epidemiologische gegevens zijn tot dusverre nog weinig overzichtelijk in de literatuur verspreid en verborgen, wat ons er toe bracht, een poging te doen om ze in een kort bestek te rangschikken. In het bijzonder werd dit gedaan om te trachten, een mogelijken samenhang der Sumatraansche gevallen met andere haarden of gevallen aan te toonen, of althans analogiën te vinden. Maar ook als stimulans tot nader onderzoek, ook in ons Indië, naar de verdere verbreiding; iets wat ook daarom zin heeft omdat één onzer patiënten waarschijnlijk reeds uit Java de aandoening meebracht.

De nadere bestudeering der schaarsche Indische gevallen en hun mogelijke samenhang, zou een bijzonder licht kunnen werpen op bepaalde zijden van het scleroomprobleem.

In het vierde hoofdstuk worden de Ned. Indische gevallen nader beschreven en de diagnose scleroom toegelicht. Vervolgens worden in hoofdstuk V de Indische stammen met een aantal authentieke scleroomculturen uit Oost-Europa, van ouden en jongen datum, vergeleken en identiek bevonden en hun plaats in het natuurlijk stelsel door vergelijking met andere kapselbacteriën (cultureel, serologisch en door middel van dierproeven) nader bepaald.

Ten slotte wordt in het laatste hoofdstuk een slotbeschouwing gegeven, waarin onze resultaten worden samengevat.

HOOFDSTUK I.

BEGRIP, PATHOLOGISCHE ANATOMIE, KLINIEK.

„Trotz ausserordentlich grosser Bemühungen, welcher dem Studium des Skleroms durch beinahe 50 Jahre hindurch gewidmet wurden, findet man in der Litteratur nur spärliche, manchmal auch ganz widerspruchsvolle Angaben über die elementaren Fragen dieses Problems".

(Sercer, 1928.)

I. Definitie.

Een klinisch, patholoog-anatomisch, bacteriologisch en epidemiologisch scherp gekarakteriseerde ziekte, behoort het rhinoscleroom (scleroma respiratorium) tot die betrekkelijk zeldzame afwijkingen, die ieder bij name kent.

Klinisch, een spontaan pijnlooze, uiterst chronische, met de vorming van min of meer harde, niet verweekende, knobbelige of vlakke nieuwvormingen van ontstekingachtigen aard gepaard gaande aandoening van den wand der ademhalingsorganen, van den neusingang tot den longhilus, met als resultaat een, al naar de plaats en de neiging tot gezwelvorming naar de vrije oppervlakte, met of zonder latere schrompeling, ontstane misvorming van den uitwendigen neus en vernauwing en verplaatsing van het lumen van het ademhalingsapparaat. Het proces breidt zich in den wand uit per continuitatem, waarbij de verdere omgeving vrijwel onaangetast blijft en geen of weinig collaterale ontstekingsverschijnselen vertoont, en wordt in het meerendeel der gevallen soms langen tijd vooraf gegaan en begeleid door een chronische catarrh. Een metastaseering van de afwijking heeft niet plaats (een enkele maal bestaat regionaire klierzwelling), zoodat, in zooverre tenminste de vernauwingen der ademhalingskanalen die niet ongun-

stig beïnvloeden, de algemeene toestand vrijwel ongestoord blijft. Spontane genezing, zooal voorkomende, is uiterst zeldzaam. Voor elke interne behandeling is de ziekte zeer resistent gebleken; chirurgische maatregelen kunnen ondanks een goede wondgenezing een recidief niet voorkomen, zoodat deze alleen palliatief geïndiceerd zijn (laryngostomie).

Patholoog-anatomisch is het rhinoscleroom een bijzondere vorm van plasmacelinfiltraat, getypeerd door zijn groote dichtheid en het daarin aanwezig zijn van lichtere plekken („gaten", „vetcellen") die bij sterke vergrooting voor een deel blijken te bestaan uit groote opgeblazen cellen met pyknotische kernen en een schuimig gebouwd protoplasma, die door DITTRICH (1887) naar hun ontdekker „MIKULICZsche cellen" genoemd zijn. Veelvuldig vindt men de door PELLIZARI (1883) het eerst bij rhinoscleroom beschreven „hyaline cellen en kogels", de gemeenlijk als derivaten van plasmacellen op te vatten Russelsche lichaampjes. Dit plasmoom (UNNA, 1894) vertoont weinig neiging tot verweeking, maar wel tot scleroseering.

Bacteriologisch kan men in alle gevallen van rhinoscleroom de door VON FRISCH (1882) gevonden Gramnegatieve bekapselde staafjes aantoonen en kweeken op de gewone voedingsbodems. Wat betreft de rol die deze bacteriën vervullen als aetiologische factor en de vraag, in hoeverre zij een biologisch afgeronde species vormen in de groep der bekapselde bacteriën, zijn de meeningen uiteenloopend. Alhoewel er zwaarwegende argumenten zijn om aan te nemen, dat het scleroma respiratorium een infectieziekte is, ontbreekt het slotbewijs voor deze opvatting; het is n.l. niet met volkomen zekerheid gelukt met de bacteriën of met het levend weefsel de ziekte experimenteel bij mensch of dier over te brengen.

Epidemiologisch is het rhinoscleroom gekarakteriseerd door het voorkomen in grootere en kleinere haarden over de geheele wereld verspreid, zonder duidelijke raspraedispositie, maar voornamelijk onder de laagste standen zich uitbreidend, waarbij geen duidelijke voorkeur voor bedrijf of beroep bestaat.

II. ONTWIKKELING DER PATHOLOGISCHE ANATOMIE.

In 1870 beschreef HEBRA „ein eigentümliches Neugebilde der Nase", naar aanleiding van een in den loop der jaren in de Weensche dermatologische kliniek bij herhaling zich voordoende typi-

sche, in hoofdzaak den neus betreffende, nieuwvorming, welke hij den kenmerkenden naam „rhino-scleroma" gaf. De door hem waargenomen 9 gevallen (4 mannen en 5 vrouwen, waarvan twee later geschrapt moesten worden) veroorloofden het opstellen van een nieuw ziektebeeld reeds alleen om het zeer uitgesproken klinisch karakter, hetwelk hij definieerde als een constant aan den neus en zijn omgeving voorkomende, door zijn buitengemeene hardheid en uitermate chronische progressie opvallende, circumscripte nieuwvorming, waarover heen de min of meer glanzende huid, van normale of bruinroode tint, geen spoor van oedeem of ontstekingsreactie vertoont. Deze tumoren zijn alleen door insult pijnlijk, neigen niet tot metamorphose, en leveren voor het individu geen gevaar op. Hebra dacht aan de mogelijkheid met een luetische sclerose te doen te hebben (één der patiënten had tevens een angina ulcerosa specifica!), maar de afwijking trotseerde elke antisyphilitische behandeling. Het door Kaposi gemicroscopiseerde materiaal bleek hoofdzakelijk te bestaan uit een dicht rondcelinfiltraat (of door onderlingen druk hoekige cellen), zoodat de diagnose tumor van het sarcoomtype („Granulationssarkom") hem het meest voor de hand scheen te liggen. De later waargenomen 6 nieuwe gevallen gaven reeds dadelijk een dieperen kijk op dit ziektebeeld. Eén patiënt vertoonde tevens aphonie, laryngospasmus met verstikkingsaanvallen en een subglottische vernauwing; een ander had tevens een tumorvorming in den achterwand der pharynx, en het velum palatini was verkort en geretraheerd. Deze ziekte bleek een niet uitsluitend tot den „neus en zijn omgeving" beperkte aandoening te zijn, maar ook elders den wand van het ademhalingsapparaat aan te tasten.

Geber (1872) vond histologisch in enkele gevallen het beeld van een chronisch infiltratieve ontsteking, en achtte, mede op grond der klinische ervaring, het carcinomateuse (sarcomateuse?) karakter dezer aandoening onwaarschijnlijk. Immers, het begin der ziekte valt vaak reeds in de puberteitsjaren, het proces verloopt zeer langzaam met nauw merkbare veranderingen zonder invasief te worden, metastasen te vertoonen, of tot cachexie aanleiding te geven (obductie van een man met een 8 jaar bestaand rhinoscleroom, gestorven aan septicopyaemie bij schouderabsces na pokken), en „etsen" of snijden leidt tot een ongestoorde wondgenezing.

De eerste nauwkeurige beschrijving van het microscopische

beeld danken we MIKULICZ (1876, bij BILLROTH). Het betrof twee patiënten, de één een koopman uit de Boekowina met een 16 jaar bestaand scleroom, dat tot vernauwing en harde verstijving van den mond voerde en den neus vervlakte (zoodat het lijkt op Gangosa!), de andere één der 13 patiënten van KAPOSI. Het oudere centrale deel der tumor bestond in hoofdzaak uit bindweefsel, dat in schrompeling was overgegaan; de jongere periferie was scherp begrensd naar de omgeving en bestond uit fraaie infiltraatmantels rondom de vaten. Er trad nergens vervloeiïng en masse op, maar alleen een geleidelijke verdringing door bindweefsel, in tegenstelling met gummeuse of tuberculeuse aandoeningen. Zenuwweefsel en spierweefsel bleken lang in tact te blijven, het kraakbeen was hier en daar wat geïnfiltreerd en cysteus ontaard, het been echter was onaangetast; er bestond een scherpe grens bij den overgang van het weeke in het harde gehemelte. Temidden der infiltraatcellen bevonden zich eigenaardige, groote, leege „gaten", die herinnerden aan vetcellen, veelal ovaal met een diameter, die 10 à 20 maal die van een rood bloedlichaampje kon bedragen. Deze cellen vertoonden één of meer groote, vaak geschrompelde en verdrongen, bleeke kernen, het protoplasma was schuimig reticulair of vertoonde weinig teekening. In het laatste geval vooral imponeerden deze cellen als groote, leege vetcellen. Blijkbaar ging het proces van de kleine vaten uit, zoodat een mogelijke samenhang met lues niet kon worden uitgesloten.

In 1882 verraste VON FRISCH met de ontdekking van korte, dikke staafjes in het weefsel, het sindsdien genoemde „bacterium rhinoscleromatis VON FRISCH". In alle gevallen (12) vond hij hetzelfde microörganisme; het liet zich kleuren met de verschillende anilinekleurstoffen en scheen voornamelijk in de door MIKULICZ beschreven groote cellen voor te komen. De reincultuur (bij 35—40° C.) was gemakkelijk; in humor aqueus in den hangenden druppel van KOCH, op bloedserum en bouillongelatine, waren ze onbeweeglijk en vormden geen draden of sporen. Entproeven met cultuur, het weefselsap en versche weefselstukjes onder het neusslijmvlies van honden, konijnen en caviae, bleven echter zonder succes. Toch meende VON FRISCH met deze nieuwe soort van bacteriën den verwekker van het rhinoscleroom gevonden te hebben.

Onafhankelijk van hem kweekte BARDUZZI (1884, Pisa) dezelfde bacteriën, hiermee het bewijs leverend, dat ook in Italië rhinoscleroom voorkwam. Eveneens onafhankelijk van VON FRISCH

kweekte WOLKOWITSCH (1886) de bacteriën (hij meende, dat ze beweeglijk waren evenals PASSINI (1902), die zweepdraden meende gezien te hebben) en KRANZFELD (cit. WOLKOWITSCH, 1886), PALTAUF en EISELSBERG (1886) gaven een nauwkeurige beschrijving der cultuureigenschappen, waarbij zij bepaalde verschilpunten met de inmiddels ontdekte, zeer verwante, pneumoniebacteriën van FRIEDLÄNDER opgaven.

Hiermee was de vraag, of het rhinoscleroom een bacteriëele ziekte was, voorloopig opgelost en sedert hielden een deel der onderzoekers zich bezig met de nadere identificatie der bacteriën van VON FRISCH, een aantal anderen bestudeerden de fijnere structuur van het histologische beeld.

CORNIL en ALVAREZ (1885—'86) gaven een nader samenvattende, fraaie beschrijving der pathologische anatomie. De hoofdmassa van de, op doorsnede „comme lardacée" uitziende, nieuwvorming blijkt histologisch een alveolair gegroepeerd rondcelinfiltraat met bindweefselstrengen te zijn, waardoor de oorspronkelijke bouw van het weefsel volledig veranderd is. In het centrum van het anatomische beeld staan de cellen van MIKULICZ en de infiltraatmantels rondom de vaten („les éléments caracteristiques du rhinosclérome"). De epidermis is onveranderd, soms telangiectatisch, atrophisch of licht hypertrophisch, hier en daar papillenloos; de klieren wat prolifereerend of verwijd. Onder de huid begint het eigenlijke pathologische weefsel en strekt zich uit tot de slijmvliezen. Het bestaat, al naar den leeftijd van het proces, òf uit een wijdmazig fibroblastennetwerk, gevuld met kleine rondcellen en van sclerotische adventitia voorziene arterietjes, waaromheen rijkelijk elastisch weefsel, òf uit een aan elastisch weefsel rijk bindweefsel, hetgeen de aandoening haar karakteristieke hardheid verleent. De rondcellen zijn hier en daar vergroot, vertoonen hyaline of slijmerige degeneratie en vallen uiteen in grootere en kleinere hyaline bollen, (de door PELLIZARI, 1883, beschreven hyaline cellen en kogels) welke soms in grooten getale aanwezig kunnen zijn. Hier en daar, soms zeer veel, bevinden zich temidden van deze cellen en kogels „gaten", waarin men in een deel der gevallen een geschrompelde kern kan ontdekken: de groote cellen van MIKULICZ. In alle gevallen lieten zich de bacteriën aantoonen, veelal gelegen in deze groote cellen, maar ook in de door ALVAREZ voor lymphspleten gehouden „leege gaten" wier wanden er als het ware mee geplaveid zijn, (evenals bij lepra). Het zwaartepunt der

ontsteking legt ALVAREZ in zijn latere publicatie (1886) dan ook in de lymphangitis en hij ontkent een regelmatig voorkomen van bacteriën elders: bloedvaten, MIKULICZsche cellen, plasmacellen of interstitium. Hij maakte echter geen seriecoupes. Door de, in alcohol geharde, weefselstukjes te fixeeren in osmiumzuur ($^1/_2$ uur, 1 : 200), te kleuren min of meer op de wijze volgens GRAM, na te kleuren met geconcentreerde waterige safranine (20 minuten), te differentiëeren in nagelolie en in te sluiten in canadabalsem, verkregen zij zeer fraaie praeparaten, waarin de bacteriën violet gekleurd zijn en omgeven door een rosaroode hof, welke zij als de kapsels der VON FRISCHsche bacteriën herkenden. Soms lagen meerdere (tot 30) staafjes tezamen in één rosa gekleurde, kogelvormige massa (gloea), bestaande uit het samengevloeide slijm dezer kapselstof. De celkernen en de hyaline cellen en bollen zijn oranje gekleurd. ALVAREZ onderscheidde daarom twee soorten hyaline bollen; zij die bestaan uit samengebalde kapselsubstantie en dus van exogene herkomst zijn en zij, die afkomstig zijn van het, onder invloed der bacteriëninvasie, hyaline gedegenereerd protoplasma der lichaamscellen. De, in en om het scleroomweefsel zich bevindende, van de mestcellen afkomstige, korrels werden door CORNIL aangezien voor bacteriënsporen.

PALTAUF en EISELBERG (1886) weerlegden deze laatste veronderstelling. Hun onderzoekingen stemmen in wezen met die van ALVAREZ overeen. Zij vonden de bacteriën in hun weefseluitstrijkpraeparaten groepsgewijs tezamen liggen, zoodat de onderstelling gerechtvaardigd lijkt, dat in het weefsel een soort kolonievorming plaats heeft, hetzij in de cellen van MIKULICZ, hetzij in de weefselspleten. Soms vonden zij de, later veelvuldig opgemerkte, kransvormige rangschikking der bacteriën, soms rondom de afgescheiden homogeen gekleurde kapselstof.

Geschilpunten bleven bestaan over de vraag naar het wezen en het ontstaan der eigenaardige groote cellen van MIKULICZ eenerzijds, en de herkomst der, in het pathologische weefsel opvallend veel voorkomende, hyaline cellen en bollen anderzijds.

Door UNNA (1894) werden, door middel der moderne kleurtechniek, de plasmacellen herkend en beschreven als typeerend voor het chronisch ontstoken weefsel en het scleroom, dat voor een groot deel zulk een plasmacelinfiltraat is (KAPOSI's ronde en hoekige cellen), rangschikte hij onder de „plasmomen". De cel van MIKULICZ beschouwt UNNA als een geïnfecteerde, hydropisch ge-

zwollen plasmacel; de hyaline cellen en bollen van PELLIZARI ontstaan, volgens hem, evenzoo uit plasmacellen, echter door afstandswerking der bacteriën.

Deze unitaristische opvatting bleek echter niet geheel juist te zijn; voornamelijk MARSCHALKO en SCHRIDDE hebben in deze verschillende standpunten ingenomen. MARSCHALKO (1900, bij NEISSER) noemde de specifieke elementen van het histologische beeld de bacteriën en de cellen van MIKULICZ; (BAUMGARTEN, 1904, beschreef dergelijke groote phagocyteerende cellen ook bij FRIEDLÄNDER-bacteriën-pneumonie). Slechts in allerjongste (?) en alleroudste stadia der infiltratie kunnen zij ontbreken en kan de histologische en bacteriologische diagnose in zeldzame gevallen in den steek laten. (BABES, 1884; DITTRICH, 1887; MIBELLI, 1889; NINGER, 1925; KABELIK, 1925; VYMOLA, 1928, e.a.). Soms liggen deze MIKULICZsche cellen in groepjes tezamen, zoodat het lijkt, of zij elkaar onderling geïnfecteerd hebben. MARSCHALKO vond echter nimmer overgangen tusschen plasmacellen en cellen van MIKULICZ, waarom hij tot de onderstelling kwam, dat deze poreuse groote celsoorten afkomstig zijn van fixe bindweefselelementen. In een jong stadium van ontwikkeling vertoonen zij nog een netstructuur van het protoplasma, dat zich metachromatisch laat kleuren; deze slijmige degeneratie heeft plaats onder invloed van de bacteriëele invasie. Groepen MIKULICZsche cellen zonder bacteriën kunnen hun genese aan een toxische afstandswerking te danken hebben. De MIKULICZsche cellen zijn omgeven door een dichtere zône van plasmacellen en polynucleaire cellen, wat op een voortdurenden prikkelingstoestand van het weefsel wijst. De specifieke hardheid van het scleroom meent MARSCHALKO in hoofdzaak afhankelijk te zijn van de sterke hypertrophie en vermeerdering van het collageene weefsel (PALTAUF, 1891, en anderen leggen er den nadruk op, dat vooral de jeugdige infiltratie ook een min of meer weeke consistentie kan bezitten).

Waar allen het er over eens zijn, dat ook buiten de MIKULICZsche cellen soms in het weefsel bacteriën gevonden worden, (BABES, 1913, beschreef ze zelfs in leucocyten) had MARSCHALKO de voorstelling als zouden de overvulde MIKULICZsche cellen kunnen bersten en hun inhoud in het weefsel verspreid raken.

MIBELLI (1903) onderscheidde twee soorten cellen van MIKULICZ: een hydropisch gedegenereerde, door het bacterieslijm gezwollen celsoort en een colloïde, met ingedroogde gloea gevulden vorm van

groote cellen, welke laatste hyaline kogels zouden kunnen leveren. BABES (1913) echter meent deze scheiding niet zoo scherp te kunnen maken; er zijn volgens hem groote, hydropische, poreuse cellen met of zonder bacteriën en groote cellen, die eventueel naast bacteriën hyaline kogels kunnen bevatten, waaromheen dan de bacteriën dikwijls kransgewijs gerangschikt zijn. Deze kogels worden door safranine geel gekleurd, terwijl het bacterieslijm rood gekleurd wordt (ALVAREZ, 1885) en zijn dus niet zonder meer op te vatten als afkomstig van de slijmsubstantie der bacteriën. Veeleer ontstaan deze kogels uit hyaline ontaarde groote, ronde plasmacellen, welke volgens BABES ook bacteriën kunnen bevatten.

De hyaline cellen en bollen vormen volgens MARSCHALKO als zoodanig echter geen specifieke component van het scleromateuse weefsel, daar zij ook bij andere chronische ontstekingsprocessen met plasmacelinfiltraten (speciaal der mucosae) voorkomen; zoo bij luetische sclerosen, rondom carcinoom- en sarcoomweefsel en bij ulcus ventriculi (RUSSELsche lichaampjes). Men onderscheidt vrije kogels, meestal rond van zeer wisselende grootte, soms zeer talrijk, en intracellulair gelegen, de kern excentrisch drukkende bollen van zeer avontuurlijken vorm en afmetingen, soms als talrijke kleine hyalinebolletjes in de plasmacellen. De bollen kleuren zich homogeen sterk met alle kleurstoffen, heel fraai met de WEIGERT-fibrinekleuring. NOYES (1890) en MARSCHALKO (1900) beschrijven allerlei overgangstadia van plasmacel tot deze hyaline lichamen. Een degenereerende plasmacel begint met zwelling, granula-vorming en sterke eosinophilie, daarna wordt het protoplasma homogeen slecht kleurbaar en valt uiteen in bolletjes, die kunnen conflueeren tot groote bollen. De kernen blijven meestal tot het laatst goed herkenbaar of worden blaasvormig (KROMPECHER, 1898, zag het omgekeerde). Nooit zag MARSCHALKO echter in de hyaline cellen bacteriën, in tegenstelling met andere onderzoekers. Zoo vond MIBELLI (1903) een uiteenvallen van hyaline cellen in staafjesvormige deelen en leidde daarom de hyaline kogels af van afzonderlijke bacteriën met hun slijmmantel. NOYES (1890) vond in een aantal hyaline kogels centraal gelegen punten en streepjes die op bacteriën geleken. Door een speciale kleurmethode (UNNA, 1894, kleuren met picrocochenille, gentiaanviolet met geconcentreerde aluinoplossing, opvolgende joodbehandeling en ontkleuren in een oranje-bevattend mengsel van aniline en xylol) onderscheidde hij twee soorten hyaline kogels: blauwe, jodophiele,

veel grootere kogels, die steeds in cellen ingesloten waren en veel meer kleinere, acidophiele bolletjes, die soms bacteriënachtige vormsels bevatten. In toto moeten dus, naar deze onderzoekingen, drie soorten hyaline kogels aangenomen worden: de door ALVAREZ beschreven gloeamassa's, die zich met safranine rood kleuren, en de beide laatstgenoemden. BABES (1913) heeft een gemiddelde meening hieromtrent en neemt naast verschillende celsoorten van verschillenden oorsprong, verschillende soorten „hyaline" substanties aan.

Een geheel afzonderlijke, niet zeer overtuigende, meening heeft KONSTANTINOWITSCH (1902) aangaande de herkomst der hyaline lichaampjes en hij vertegenwoordigt hiermee de Russische opvattingen hierover: Russelsche lichaampjes zijn erythrocytenderivaten in endotheelcellen en hebben met de rhinoscleroombacteriën als zoodanig niets te maken. Zij zouden ontstaan in endotheliën uit door deze opgenomen roode bloedlichaampjes, of optreden in vaatknoppen en vaatvormende cellen als, met vacuolenvorming verschijnende, acidophiele of basophiele hyaline lichaampjes. (Zijn figuren echter vertoonen hier en daar typisch hyaline gedegenereerde plasmacellen!)

Aan de andere zijde staat de opvatting van SCHRIDDE (1905), die, evenals UNNA, de MIKULICZsche cellen uit plasmacellen ontstaan denkt, hetzij door opname van bacteriën, hetzij door hun toxische afstandswerking. Het eerste geval zou dus een bijzondere vorm van phagocytose moeten zijn, daar plasmacellen als regel geen bacteriën opnemen. Hij zag talrijke overgangen (afbeeldingen ontbreken).

SZMURLO (1929) meent overgangen tusschen cellen van MIKULICZ en polymorphkernige leucocyten gezien te hebben. Hij acht, op grond van het feit dat vele cellen van MIKULICZ twee of meer kernen bezitten, de genese dezer cellen uit polynucleaire leucocyten waarschijnlijk.

Wanneer men zou moeten beslissen aangaande de genese der Russelsche lichaampjes, dan is hun meest gewone wijze van ontstaan uit de granula der plasmacellen; dat ook andere veranderingen in het pathologische weefsel aanleiding kunnen geven tot het optreden van soortgelijke elementen, zooals de aanwezigheid van het bacterieslijm, blijft een aanvechtbare veronderstelling. Ten aanzien der herkomst van de cellen van MIKULICZ is het meest aannemelijk, dat zij pathologisch veranderde weefselcellen zijn. SNIJDERS (1925) merkte op, dat men een oogenblik den indruk

zou kunnen krijgen, dat de MIKULICZsche cellen macrophagen van exogenen oorsprong zijn en de constante combinatie van VON FRISCHsche bacteriën en MIKULICZsche cellen een „gemengde reincultuur" van een bacterie- en een amoebe-soort. Hoewel hij bij de gevallen ter Sumatra's Oostkust geen plausibele rij van overgangen van de MIKULICZsche cellen naar de normale lichaamscel kon vinden, is hij toch van meening dat deze groote cellen het best als gedegenereerde macrophagen van endotheliale herkomst, of van bindweefselcellen afkomstig, te beschouwen zijn. De genese uit plasmacellen is echter wellicht niet voor alle MIKULICZsche cellen te verwerpen. Men mag niet uit het oog verliezen, dat „plasmacel" meer een morphologisch, dan een genetisch begrip is. Wel zijn plasmacellen eerder typische weefselelementen dan bloedcellen te noemen. Echte plasmacellen zijn in het bloed schaarsch, in het weefsel overvloedig; vaak in de adventitia der arterietjes, welke localisatie pleit tegen een emigratie als zoodanig en ter plaatse. Dat plasmacellen zich kunnen deelen (contra UNNA) en groote meerkernige cellen leveren, is een bekend feit en het voorkomen van z.g. plasmocytomen, plasmacellengranulomatosen en enkele plasmacellenleucaemiën pleit ten slotte wel voor het zelfstandig bestaan van althans een zekere categorie van plasmacellen.

Dat plasmacellen alleen reeds een groot aandeel kunnen hebben in de typische harde consistentie der aandoening, is naar analogie der welbekende hardheid van het ulcus durum, begrijpelijk.

Hiermee kan men het microscopische beeld van het rhinoscleroom als voldoende vaststaand beschouwen, zoodat in typische gevallen van scleroma respiratorium de diagnose met zekerheid patholoog-anatomisch te stellen valt; een dicht plasmacelinfiltraat met meer of minder talrijke grootere en kleinere leege ruimten, waarin in menig geval cellen met geschrompelde, maar zelden excentrisch liggende, kernen te vinden zijn en in een deel waarvan kransen van bacteriën te zien zijn. (ALAGNA, 1920, beschreef een geval, waarbij alleen de methode van REGAUD (mitochondrienkleuring) de bacteriën in de coupes zichtbaar maakte). Echter doen zich bij kritisch beschouwen eigenaardige moeilijkheden voor, voornamelijk betreffende het wezen der z.g. „cellen" van MIKULICZ, waarop wij aan den hand van onze eigen gevallen nader zullen ingaan.

III. Kliniek.

Ons rest een nadere klinische beschrijving van het ziektebeeld, zooals dat zich sedert de eerste mededeelingen van Hebra tot een goed omgrensde veelzijdigheid heeft ontwikkeld.

Reeds lang voor de herkenning van het rhinoscleroom als een aparte, chronisch-infectieuse aandoening der bovenste luchtwegen, zijn door de oude Weensche laryngologen ziektebeelden beschreven, die verliepen onder verschijnselen van een chronische laryngotracheale catarrh met korstvorming en langzame stenosis onder de stembanden, welke niet luisterde naar eenige specifieke therapie en die meerendeels voorkwamen bij menschen, afkomstig uit Gallicië, Polen of Bohemen, een scleroomgebied bij uitnemendheid. Czermak (1863) en Türck (1866) beschreven deze ziektebeelden als „subglottische laryngitis hypertrophica" en van waarschijnlijk luetischen aard; Störk (1868) als „chronische blennorrhoe van neus, keel en larynx"; Schrötter (1878) als „laryngitis subglottica sicca"; Gerhardt (1873) als „chorditis vocalis inferior hypertrophica chronica"; Eppinger beschreef een dergelijk geval als „chronische phlegmone der trachea" (volgens Ganghofner, 1881).

Het is de verdienste van Ganghofner (1880) en Stroganoff (1881, cit. Wolkowitsch, 1889) voor een deel der onder deze namen gediagnostiseerde ziektegevallen, de identiteit met primair in larynx of trachea gelocaliseerd scleroom te hebben aangetoond, naar aanleiding van een geval van Catti (1878), hetwelk begon met een subglottische zwelling, waarnaast, na enkele jaren, zich een typisch neusscleroom ontwikkelde. Het bleek toen, dat histologisch de afwijking in de larynx evenzoo „scleroom" was.

Sindsdien is tallooze malen het primair aan larynx of trachea gezeteld scleroom, dikwijls zonder localisatie elders, met name in de neusholte, histologisch en bacteriologisch bevestigd (Chiari en Riehl, 1885; Paltauf, 1886, van 15 gevallen 7 maal primair larynx- of tracheaalscleroom, waaronder 3 gevallen van z.g. chorditis vocalis inferior hypertrophica, die histo-bacteriologisch geen scleroom waren, maar lues, tuberculose en sarcoom; Cornil en Alvarez, 1885, meerdere gevallen; Wolkowitsch, 1889; Bandler, 1891; Juffinger, 1891, 3 maal primair larynxscleroom; Lemcke, 1893; Kobler, 1894; Secrétan, 1894, 2 gevallen van chronische blennorrhoe, die scleroom bleken te zijn; Schrötter,

1895; Rona, 1899, 5 gevallen van primair larynxscleroom; en vele anderen), zoodat deze oude ziektebeelden meer en meer plaats maakten voor de diagnose „primair scleroom van larynx of trachea".

Het is gebleken, dat het rhinoscleroom zich overal elders in den wand der bovenste luchtwegen en hun bijholten primair of secundair kan localiseeren. Reeds in 1889 verzamelde Wolkowitsch de toen reeds beschreven gevallen (85, waaronder 11 eigen waarnemingen), waaruit bleek, hoe menigvuldig de verschillende localisaties van deze ziekte zijn. In het algemeen zijn de beginnende symptomen soms lang beperkt tot een chronischen prikkelingstoestand der slijmvliezen van de bovenste luchtwegen, gepaard met soms min of meer bloederige secreta en korstvorming. Reeds in dit stadium zijn hier of daar knobbelige efflorescenties op de mucosae aantoonbaar en kunnen de eerste verschijnselen van stenosen aanwezig zijn (coryza, één- of dubbelzijdige neusverstopping, anosmie, hoesten, aphonie, slikbezwaren, gehoorstoornissen, e.a.). Meerendeels zijn deze afwijkingen het eerst en het duidelijkst in de streek achter de choanen (Ganghofner, 1880; Chiari, 1882; Wolkowitsch, 1889; Schrötter, 1895; Sercer, 1926; e.a.), van waaruit, veelal min of meer symmetrisch, het preces zich naar voren naar den neus, of naar achteren naar den eigenlijken luchtweg kan uitbreiden, waarbij allerlei variaties in de localisatie mogelijk blijken. In een deel der gevallen echter vindt men in den beginne, of ook gedurende de geheele ziekte een zeer bepaalde streek alleen aangedaan, hetzij den neus, de neusholte, de nasopharyngeale ruimte, of alleen een laryngotracheale aandoening, waarom Wolkowitsch (1889) terecht voorstelde de ziekte „scleroma respiratorium" (Bornhaupt) te noemen.

Min of meer zeldzame, meest secundaire, localisaties zijn beschreven als aandoening van boven- en onderlip, waarbij opmerkelijk was dat het lippenrood gespaard bleef (Cole Maddon, 1919) (Billroth 1879, vond been in het litteekenachtige weefsel rondom den mondhoek); aandoening van de wanghuid en de glabella (Hebra, 1870; Nikitin, cit. Cisler, 1924); ingroeien langs het traankanaal, gepaard met dacryocystitis (Chiari, 1885; Schulthess, 1887; Wolkowitsch, 1889; Gallenga, 1899; Owen Richards, 1913) en gezwelvorming in den binnenooghoek (Pick, 1895; Cole Maddon, 1919), één keer zelfs met localisatie op de conjunctiva (Ewetzky, 1895: amyloid?); ingroeien door de fissura orbitalis in de or-

bita, met exophtalmus (Elzina en Pawlow, 1898, cit. Juffinger, 1904); ingroeien in den gehoorgang, (Pick, 1895) via de tuba Eustachii, (Owen Richards, 1913) met verwoesting van het inwendige oor (Reinhard, 1900, gehoorstoornissen; Barraud, 1923); ingroeien in het antrum Hyghmori, (Cole Maddon, 1919), in de neusbijholten (sinus frontalis; Glas, cit. Cisler, 1924); geheele of gedeeltelijke infiltratie van de bovenkaak met uitwijking der tanden (Figi en Thompson, 1928); voorkomende als bloedende recidiveerende neuspolyp, (Juffinger, 1892; Pawlowski, 1903; Finder, 1909; Baracz, cit. Cisler, 1924) of als trigeminus-neuralgie (Sercer, 1922); vorming van ecchondrosen aan de trachea (Peters, cit. Cisler, 1924) en knobbelvormige efflorescenties aan den epiglottis (2 gevallen van Cisler, 1924); aandoening der tong (Wolkowitsch, 1889; Nikitin, cit. Cisler, 1924, e.a.); zeldzame gevallen van aandoening der groote bronchiën (Mibelli, 1888, chronische peribronchitis, welke later sclerotiseerde (?); Sternberg, 1909, 1 geval; Pachonsky, 1910, 2 gevallen; Neumann, 1910, 2 gevallen; Sercer, 1922, 1 geval met bacteriën en Mikuliczsche cellen in het sputum, e.a.).

In zeldzame gevallen treedt ulceratie op met navolgende perforatie van het harde gehemelte met retractie en destructie der uvula (Hebra, 1870; waarschijnlijk 2 gevallen van Weinlecher, 1878; onder 85 gevallen van Schulthess, 1887, 1 maal; een geval van Cornil en Alvarez, 1885; een geval van Mermod, cit. Galli Valerio, 1911; gevallen van Figi en Thompson, 1928, e.a.) of ulceratie in de nasopharynx (Zeissl, 1880; Zeitlin, 1897, een geval waarbij de uvula was weggevreten; Rona, 1899, e.a.). Een interessant geval beschrijft Cernowsky (1916, cit. Cisler, 1924) waarbij een in enkele dagen zich ontwikkelend absces bij den neuswortel, met fistelvorming bij den inwendigen ooghoek, gezien werd, waaruit alleen von Frischsche bacteriën gekweekt konden worden (dacryocystitis?) Nowicki (1927) beschreef mediastinitis en arrosie der vena jugularis bij scleroom.

Door enkele onderzoekers zijn regionaire klierzwellingen (aan den kaakhoek) beschreven, waaruit de bacteriën te kweeken waren, echter zonder dat in het microscopische praeparaat Mikuliczsche cellen of andere, het scleroom typeerende, afwijkingen gevonden werden. (Rona, 1899, bij 5 gevallen waarbij de klieren subacuut ontstoken bleken te zijn; Huber, 1901; Kraus, 1903; Brault en Masselot, 1909; Tatar, cit. Cisler, 1924). Het is niet voldoende

duidelijk, dat de door deze onderzoekers gevonden bacteriën echte rhinoscleroomstaafjes waren. Evenzoo moeten mededeelingen van MELLE (1887), die tevens in een varix van het been rhinoscleroom-bacteriën vond en van BOJEN en PAWLOW (1888), die een geval van STEPHANOW beschreven, waarbij tevens een scleroom-woekering op den arm voorkwam, cum grano salis worden genomen. De mogelijkheid, dat we hier met zeldzame gevallen van autoinfectie te doen hebben, is naar analogie van het evenzoo optreden van extragenitale infecten bij het granuloma venereum, de pathaloog-anatomisch en bacteriologisch naastverwante ziekte, niet zonder meer te verwerpen.

KRAUS (1903) echter vond bij zijn z.g. experimenteel scleroom bij zijn proefdieren ook enkele malen kliermetastasen, waaruit de staafjes van VON FRISCH te kweeken waren en SERCER (1926) deelde onlangs opnieuw een drietal zeldzame localisaties van het scleroom mee, waarbij hij de bacteriën uit het weefsel kon kweeken en die als voldoende getypeerd kunnen worden beschouwd. Twee gevallen betroffen een voortwoekeren van het sclerómateuse proces vóór de cartilago thyroidea onder de verschuifbare huid, alwaar een tumorvorming optrad, en bij sectie bleek, dat voornamelijk de voorwand der larynx en trachea aangedaan was. Het derde geval betrof een metastaseering in de praepharyngeale lymphklieren, waardoor een geïsoleerde mediaan gelegen tumor bestond op dezelfde plaats als bij de beide andere gevallen. Dit laatste geval gaf SERCER aanleiding tot het opstellen van een hypothese omtrent het ontstaan der localisatie van het scleroom bij den mensch. Hij meent te moeten aannemen, dat deze localisatie voornamelijk afhankelijk is van de aandoening der lymphbanen van den neus en de bovenste luchtwegen; de bacteriën dringen door de mucosa heen en verschijnen in deze lymphbanen en lymphklieren, waarna zij geraken in het knooppunt aan de choanen. Van hieruit ontstaan dan in de meeste gevallen de primaire laesies in den achterwand der pharynx, bij de ary-epiglottische plooien en in de streek onder de glottis en wel, wat zoo merkwaardig is, meestal symmetrisch.

Uit de opsomming der mogelijke localisaties laat zich het ziektebeeld gemakkelijk reconstrueeren. Als klinisch belangrijkste criteria tegenover andere aandoeningen, als lues, tuberculose, lupus (18 gevallen van KARAWAZEN, waaronder lupus hypertrophicus, cit.

Wolkowitsch, 1889), sarcoom, carcinoom (geval van Tanturri, 1872, met epitheelparels, cit. Wolkowitsch, 1889), chronische malleus (Secrétan, 1894), e.a. gelden:

1ste de uitermate langzame ontwikkeling van het proces, waarbij soms in jaren geen merkbare veranderingen optreden;
2de de reactieloosheid der omgeving en het spontaan pijnlooze der zwelling;
3de in typische gevallen de karakteristieke hardheid der uitwendig palpabele tumoren (soms kunnen jeugdige gezwellen vrij week zijn);
4de het bijna steeds ontbreken van ulceratie en van zwelling der regionaire lymphklieren;
5de de, ondanks litteekenachtige misvormingen en retracties, zeldzaamheid van perforaties van het harde gehemelte;
6de de in hoofdzaak symmetrische localisatie.

In dit verband interessant is een geval van Figi en Thompson (1928), dat verlies van de columella nasi vertoonde, met retractie van den neuspunt naar onderen en naar de bovenlip, waardoor de neusademhaling zeer moeilijk was en welk beeld sprekend geleek op dat bij tertiaire lues).

Dat de frequentie der verschillende localisaties nog al uiteenloopend wordt opgegeven, toonen de volgende cijfers, waarbij men in aanmerking moet nemen dat de diagnose der aandoening in de diepere luchtwegen in de loop der tijd beter gesteld werd. (meestal komt dezelfde patiënt, wegens de uitbreiding van het proces, onder verschillende localisatieplaatsen voor):

	Wolkowitsch (1889) (de eerste 85 gevallen uit de litteratuur)	Baurowicz (1900) (100 gevallen, waargenomen te Krakau).
uitw. neus;	74 × = 90%	86 × (1 × alleen).
bovenlip;	46 × = 54%	. . . . .
onderlip;	2 × = 2,4%	. . . . .
neusholte, voorste deel;	81 × = 95%	81 ×.
proc. alveol. maxillae;	16 × = 19%	2 × (tandvleesch.)
palat. durum;	17 × = 20%	. . . . .
tongwortel en mondbodem;	4 × = 4,7%	1 ×.

traanzak;	5 × = 6%	. . . . .
oor;	1 × = 1,2%	. . . . .
pharynx;	57 × = 67%	83 ×.
larynx;	19 × = 22,5%	82 × (73 × alleen, waarbij 7 × ook de trachea en 2 × tevens de groote bronchiën).
trachea;	5 × = 6%	16 ×.

Hieruit blijkt, dat de uitwendige neus in het grootste deel der gevallen meedoet (PACHONSKY, 1910, echter maar in 57%), evenwel zelden geheel alleen is aangedaan, daar veelal inwendig in den neus en elders in de bovenste luchtwegen afwijkingen te vinden zijn. Zoo zag b.v. CISLER (1924) bij 17 gevallen maar 6 maal een aandoening van den uitwendigen neus, 16 maal echter was de inwendige neus aangedaan en maar 1 maal alleen de larynx. WOLKOWITSCH beschrijft in een latere publicatie (1911) 19% (van 116 nader daarop onderzochte gevallen) zonder afwijking van den uitwendigen neus (onder deze gevallen, omstreeks 1910 in West Rusland waargenomen, was 7 maal alleen de larynx aangedaan). BARRAUD (1923) zag bij de Zwitsersche gevallen (35) maar 3 maal een typisch aan den neus beginnend scleroom en JUFFINGER (1892) vermeldt onder 38 gevallen slechts 4 maal een neusscleroom à la HEBRA. BAUROWICZ vond de plaats van de voornaamste stenose 55 maal in de larynx, 5 maal tevens in de trachea, 8 maal in de trachea alleen en 2 maal in larynx, trachea en groote bronchiën.

De leeftijd, waarop zich de eerste verschijnselen der ziekte openbaren, wordt door sommige onderzoekers zeer laag opgegeven. Men doet goed, in het algemeen, een zich openbarend scleroom als reeds jaren van te voren begonnen te beschouwen. Zoo meent CISLER (1924) dat een in het tweede decennium zich openbarend scleroom gemeenlijk is terug te brengen op een infectie in het eerste. PACHONSKY (1910) geeft voor 273 gevallen de leeftijden op als volgt: van 7 tot 10 jaar, 3; van 10—15 jaar, 16; van 15 tot 20 jaar, 62; van 20 tot 30 jaar, 131; van 30 tot 40 jaar, 35; van 40 tot 50 jaar, 20; van 50 tot 60 jaar, 2; boven de 60 jaar, 4. CISLER (1924) geeft ditzelfde als volgt op voor 74 gevallen; van 10 tot 20 jaar, 7; van 20 tot 30 jaar, 28; van 30 tot 40 jaar, 13; van 40 tot 50 jaar, 14; van 50 tot 60 jaar, 7; van 60 tot 70 jaar, 5. Hieruit blijkt, dat wellicht een groot deel der gevallen op een infectie in de puberteitsjaren moet berusten. Dat de ziekte zich reeds op zeer jeugdigen leeftijd

kan openbaren, toonen gevallen van ALVAREZ (1885, meisje van 6 jaar, meisje van 9 jaar, jongen van 11 jaar, jongen van 12 jaar, jongen van 14 jaar), JUFFINGER (1892, meisje van 7 jaar), FREUDENTHAL (1896, jongen van 9 jaar), RYDYGIER (1909, 13 meisjes van 7 tot 20 jaar), JURASZ (1912, jongen van 8 jaar), NOLLE (1917, meisje van 6 jaar), CISLER (1924, jongen van 11 jaar), RAPPAPORT (cit. CISLER, 1924, jongen van 11 jaar met een subglottische stenose), e.a.

Eveneens is het geen uitzondering, dat de gevallen eerst zeer laat ter observatie komen, (MACHADO, 1921, een neger van 118 jaar (?); SERCER, 1922, een man van 70 jaar, zonder subjectieve klachten; CISLER, 1924, een man van 69 jaar, e.a.) waarbij dan echter meestal gedurende tientallen jaren een chronische neusverstopping, eventueel met andere verschijnselen van stenose bestond, die echter den patiënten weinig last veroorzaakten en hen niet naar den dokter dreven.

Zoo kan de ziekte 25 jaar (CORNIL en ALVAREZ, 1885) en langer duren (PICK, 1912, een geval van 30 jaar, waarbij de neus uitwendig intact bleef). Voor den duur der ziekte geeft WOLKOWITSCH (1911) de volgende getallen: 1 jaar, 1,6%; 2 jaar, 24,3%; 2 tot 4 jaar, 30%; 5 tot 20 jaar, 46%.

Door de meeste onderzoekers wordt het vrouwelijk geslacht als meer voor scleroom ontvankelijk beschouwd, dan het mannelijk. (BAUROWICZ, 1900, 100 gevallen: 43 mannen, 57 vrouwen; FRANKENBERGER, 1900, 50 gevallen: 20 mannen, 30 vrouwen; MAYER, 1907, 16 Amerikaansche gevallen: 3 mannen, 13 vrouwen; DEL RIO, 1909, 31 gevallen: 7 mannen, 24 vrouwen; RYDYGIER, 1909, 14 gevallen: 13 jonge meisjes, 1 man; PAGONSKY, 1910, 273 gevallen: 111 mannen, 162 vrouwen; CISLER, 1924, 75 gevallen: 36 mannen, 39 vrouwen). CISLER (1924) meent, dat dit maar schijnbaar is, daar volgens hem de vrouwen uit het lagere milieu in het algemeen zich eerder en meer onder behandeling stellen. Zoo wordt ook het omgekeerde opgegeven (WOLKOWITSCH, 1889, 85 gevallen: 48 mannen, 37 vrouwen; SERCER, 1922, 83 gevallen: 42 mannen, 41 vrouwen). Misschien spelen bij deze getalsverhoudingen locale omstandigheden een rol, doch men krijgt den indruk, dat inderdaad, om welke reden dan ook, de vrouwen meer aan scleroom lijden dan de mannen.

Complicaties met andere ziekten zijn meermalen waargenomen. Van belang is een geval van GERBER (1912), die een primair larynx-

scleroom onder invloed der zwangerschap zag verergeren, zoodat voor deze localisatie hetzelfde schijnt te gelden als voor het beloop der tuberculeuse laryngitis bij graviditeit; hetzelfde beschreef onlangs VYMOLA (1928). PALTAUF en EISELSBERG (1886) en GERBER (1900) zagen secundairen epidermiskanker optreden bij een neusscleroom en COLE MADDON (1919) beschrijft een geval van uitgebreid gezichtscleroom dat sarcomateus ontaardde. SCHILLING (1905) zag een chronische diphtheriecomplicatie met vorming van pseudomembranen in de keel en WEISMAYER (1896), e.a. beschreven een tuberculose van de larynx naast het scleroom. Deze laatste complicatie echter geldt als een uitzondering. FRAULINI en GIANNASI (1925) beschreven een vrouw met rhino-pharyngeaalscleroom en lues.

Door enkele onderzoekers wordt het trauma in sommige gevallen voor het uitbreken, ook van deze ziekte, van belang geacht (een geval van WOLKOWITSCH, 1889; twee gevallen van JUFFINGER, 1892; een geval van IBRACH, 1903, 8 maanden er na; een geval van NOLLE, 1917, bij een meisje van 6 jaar na een onbeduidend neustrauma; een geval van FIGI en THOMPSON, 1928, één week na een trap van een paard begonnen).

Wat de prognose van het lijden betreft, is deze niet zoo gunstig, als HEBRA (1870) aanvankelijk veronderstelde. Zij hangt geheel af van de localisaties in de nauwere luchtwegen en de snelheid van het beloop van het proces, hetzij van de gezwelvorming of van de schrompeling. Velen sterven aan de directe gevolgen van de primaire of hoofdzakelijke aandoening der larynx (PACHONSKY, 1910, van 273 gevallen, 16 maal; FORNI, 1922; LASAGNA, 1927; e.a.). Meestal is de aanleidende doodsoorzaak een slikpneumonie, doch PICK (1912), CASSI en ZIEMSSEN (cit. CISLER, 1924), MAYER (1907), SERCER (1922, 3 maal), e.a., zagen mors subita optreden, zonder dat post mortem hiervoor een verklaring te vinden was (waarschijnlijk een detritusafsluiting). CISLER (1924) meent, dat een plotseling intredende decompensatie der ademhaling, eventueel onder verschijnselen van acute bronchitis, in zeldzame gevallen een eenvoudigen verstikkingsdood kan veroorzaken. Belangrijk in dit verband is een geval van FIGI en THOMPSON (1928), dat een dusdanig achterovergetrokken epiglottis vertoonde, dat de larynxingang langzamerhand volkomen afgesloten werd.

Uit den aard der zaak zijn obducties bij scleroom zeldzaam. Uit de Weensche kliniek werden een 7-tal lijkopeningen beschre-

ven (Ganghofner, 1880; Chiari, 1882, 2 gevallen; Stephanow, 1894; Schrötter, 1894; Schnitzler en Hayek, 1895; Baurowicz, 1896), zonder dat bijzonderheden konden worden vermeld. Secties door Juffinger (1892), Barraud (1917), Gerber (1918) en Sternberg (1927, 2 gevallen) beschreven, brachten echter de overigens zeldzame complicatie met tuberculosis pulmonum aan het licht, welke ziekte in enkele gevallen tevens de doodsoorzaak was. Een enkele maal vindt men ook een larynxtuberculose naast scleroom van de larynx (o.a. met reuzecellen in het weefsel) als doodsoorzaak opgegeven.

Wat de speciëele onderzoekmethoden bij het rhinoscleroom betreft, kennen we in de eerste plaats de, in het tweede hoofdstuk te bespreken, serologische reacties met het bloedserum der patiënten en de bacteriologische diagnose, door kweeken der bacteriën uit het weefsel, eventueel van het slijmvlies.

Nagy (1912) beschreef bij 4 gevallen een aanzienlijke vermeerdering der eosinophiele cellen in het bloed en bracht dit in verband met het voorkomen der Russelsche lichaampjes; latere onderzoekingen over de bloedformule bij scleroom zijn niet verricht. Kalina (1927) vermeldt een verhoogd calciumgehalte en een relatief verlaagd kaliumgehalte van het bloedserum. Evenzoo vond hij een verhoogde proteolyse van het neusslijm, iets wat bij andere chronische neusaandoeningen (ozaena) ook beschreven is.

Allergische reacties, naar analogie van de huidreactie van von Pirquet bij tuberculose, zijn het eerst voor rhinoscleroom als diagnosticum aangewend door Pick (1911) en Suess (1911), die met bouilloncultuurfiltraten echter geen specifieke reactie verkregen (de reactie was positief bij tuberculine-positieve patiënten). Soukup (1924) gebruikte als antigeen een ingedikt filtraat van een drie tot veertien dagen oude, met antiformine gehomogeniseerde bouilloncultuur van von Frischsche bacteriën, waarbij bleek, dat de hiermee verrichte cutaanreactie wel voldoende specifiek uitviel (een dergelijk antigeen van Friedländerbacteriën gaf geen huidreactie). Abramowicz en Biernacki (1928) hebben de allergische reactie in een aantal gevallen intradermaal beproefd; een phenolemulsie van bacteriën gaf geen resultaat, maar met een 6 dagen oude bouilloncultuur, gefiltreerd door een kaars van Chamberland (L 3) en gephenoliseerd (0,5%), waarvan 0,1 cM^3 (in een verdunning van 1 : 25 tot 1 : 150) werd ingespoten, bleek, dat hiermee volkomen betrouwbare uitkomsten te verkrijgen waren (in 24 uur,

roodheid: de contrôlereactie werd met het 1 uur bij 100° verwarmde „toxine" verricht). Het is nog niet gekomen tot een onderzoek en masse, waarvoor een dergelijke, gemakkelijk uitvoerbare, reactie zich eerder zou leenen, dan de omslachtige complementbindingsreactie, die nog algemeen als diagosticum bij het scleroom gebruikt wordt.

IV. Therapie.

Therapeutisch is het rhinoscleroom een moeilijk te beïnvloeden ziekte. Tot nog toe heeft geen middel of combinatie van middelen voldoende bevredigende resultaten opgeleverd, alhoewel in sommige gevallen aanmerkelijke verbetering, een enkele maal zelfs genezing (?), in andere gevallen stilstand van het proces verkregen werd.

Van ouds stonden twee behandelingsmethoden op den voorgrond: de mechanische en de chirurgische. De mechanische bestond uit pogingen, door systematisch doorgevoerde dilatatiemethoden, de obstructies, vooral in de bovenste luchtwegen, maar ook dieper, in de larynx, te overwinnen. In het inbrengen van hardgummi bougies in de neus, welke dagen gedragen moesten worden, of van de buizen van Schrötter of O'Dwyer in de larynx, die tot een half uur, dagelijks, werden ingehouden, zag Chiari (1881) de souvereine therapie van het scleroom. In oudere gevallen, waarbij likteekenweefsel vernauwend werkte, was de duur van het succes in het algemeen grooter dan bij versche infiltraten. Veelal kwam men echter met deze behandelingsmethode niet uit en moest worden overgegaan tot tracheotomie, meestal gecombineerd met laryngofissuur ter verwijdering van het obstrueerende weefsel. Beide methoden leidden nimmer tot volledige genezing; de laatste is ook nu nog in vele gevallen van larynxscleroom de eenige toevlucht. Ruime excisie van het zieke weefsel met navolgende plastische operaties, hebben in de minderheid der gevallen tot een tijdelijke verruiming der bovenste luchtwegen kunnen leiden; behalve bij oude litteekenachtige processen ontstond na een dergelijk ingrijpen steeds recidief. (Kaposi, 1876, berichtte van een geval, dat na meermalen opereeren ten slotte recidiefvrij bleef). In het algemeen zal de chirurgische behandeling een palliatieve zijn, en levert dan volgens verschillende onderzoekers ook bij versche infiltratie soms goed succes op. Curettage, galvanocaustiek of en-

dolaryngeaal chirurgisch ingrijpen kan eveneens slechts tijdelijk verlichting brengen.

Bij de medicamenteuse therapie zijn allerhande praeparaten geprobeerd, maar zelden met goed gevolg; arsenicum of joodkali inwendig, eventueel gecombineerd met arsenicuminjecties in de tumor (Stukowenkoff, 1893); injecties in de tumor van acidum salicylicum of carbolzuur (Lang, 1883), osmiumzuur, 15% thiosinamineoplossing (Glas, 1903), 10% acidum pyrogallicum (Semon, 1885), sublimaat (Chiari en Riehl, 1885), tuberculine, fibrolysine e.a. Doutrelepont (1887) bericht van de genezing van een geval van neusscleroom na locale behandeling met 1% sublimaatlanoline (bij welk geval echter de diagnose niet zeker is). De antiluetische therapie heeft Hebra (1870) al direct voor het scleroom ongeschikt bevonden; toch is na de uitvinding van het salversan ook dit middel aangewend, naar Hölscher (1911) bericht met succes; Lubliner (1914) e.a. echter zagen geen enkel resultaat. Barraud (1923) beval oleum chaulmograe aan; eveneens Bruzzi (1923), in combinatie met de behandeling met Röntgenstralen.

Löwenberg (1894) beschouwde, van wege de tegenstrijdigheid van het ozaeneuse en scleromateuse proces (atrophie en hypertrophie), de ozaena als genezende contraziekte(?).

De stralentherapie is een op groote schaal ook nu nog veel toegepaste behandelingsmethode, nadat Rydygier (1902) het eerst de Röntgenbehandeling bij scleroom had aanbevolen. Hij behandelde achtereenvolgens een aantal patiënten (14) dagelijks telkens gedurende twee weken met onderbrekingen (middelharde buizen, 2 tot 4 minuten) en zag in sommige gevallen van oppervlakkig neusscleroom de gezwelvorming totaal verdwijnen, (soms reeds na 2 maanden) welke gevallen hij voor genezen verklaarde. Maar ook bij dieper liggende processen werd aanzienlijke verbetering verkregen (vermindering der subjectieve klachten van beklemming op de borst en vergemakkelijking der ademhaling). Rydygier (1909) prees de dieptewerking der Röntgenstralen en beval deze behandelingsmethoden in het bijzonder ook bij het endolaryngeaal scleroom aan.

Van goede resultaten, soms van totale genezingen met Röntgenstralen, berichtten ook Gottstein (1902), Ranzi (1904), Freund (1905), Mayer (1906), Ballin (1907), Stern (1908), Goldzieher en Neuber (1909), Dei Rio (1909), Zwillinger (1910), Pol-

LITZER (1910), ALAGNA (1920), MAZZONI (1923), FORNI (1922), DUARTE (1923), CISLER (1924).

FITTIG (1903), BARRAUD (1923), CASTELLANI (1925) e.a. zagen echter geen duidelijke verbetering optreden.

Door GOLDZIEHER en NEUBER (1909), BABES (1913), CHAVARRIA en NAUCK (1929) e.a. wordt opgegeven, dat zij de complementbindingsreactie zagen verminderen en verdwijnen tijdens de genezing onder de behandeling met Röntgenstralen (bacteriologisch naonderzoek bleek evenzoo somtijds negatief); anderen echter spreken dit tegen (ALAGNA, 1920; TOMASEK, 1927).

Ook van de genezende werking van het radium op het scleromateuse proces is, sinds SCHRÖTTER en KAHLER (1905) deze therapie aanbevalen, vele malen melding gemaakt, vooral waar het moeilijker te bereiken localisaties betrof. SCHRÖTTER zag de levensvatbaarheid der bacteriën van VON FRISCH verminderen onder de radiumbestraling; de granulaties worden weeker, verkleinen, of verdwijnen geheel. In het algemeen echter bezit het scleroomweefsel een geringe radiosensibiliteit en zullen de kuren meestentijds een half tot één jaar moeten worden volgehouden (FORNI, 1922; MAZZONI, 1923; ROBINSON, 1927).

De aetiologische behandeling van het scleroom met vaccins heeft minder succes te boeken dan de bestralingstherapie; blijkbaar bestaat er een dusdanig evenwicht tusschen de afweerstoffen van het lichaam en de invasieve kracht der bacteriën, dat dit moeilijk te verstoren is. Van plotselinge opflikkeringen en acute verergering is dan ook even zelden sprake als van spontane genezing.

PAWLOWSKI (1894) was de eerste, die de specifieke behandeling met de stofwisselingsproducten en extracten der bacteriën invoerde. Zijn „rhinosclerine" (een ingedikt 14 dagen oud bouilloncultuurfiltraat, gemengd met een glycerine- en alcohol-extract der bacteriën) verwekte, subcutaan ingespoten, een algemeene en een locale reactie met koorts en roodheid (doch minder sterk, dan dat bij tuberculine-injecties te zien is), en na meerdere injecties verweekte en slonk de tumor onder subacute ontstekingsverschijnselen.

GÜNTZER (1909) zag soms succes van inspuitingen met zijn vaccin, dat bestond uit een gedoode bacterie-emulsie (1 cM^3 = 250 mill. kiemen), doch SUESS (1911) meent van een dergelijke vaccinetherapie niet veel succes gezien te hebben.

VYMOLA en HONL (1896) en KURTVIRT (1913, cit. VYMOLA, 1927) bevonden het proteïne der scleroombacteriën (volgens BUCH-

NER, met kaliloog en zoutzuur behandelde bacterie-emulsie, die tot op $^1/_{10}$ van het volume wordt ingedampt) als vaccin beter, waarom VYMOLA in lateren tijd (1924, 1926, 1928) tot de behandeling met dit „rhinosclerine, HONL" overging (48 injecties, met pauzen van 5 dagen, tezamen 200 cc.). Vooral oudere gevallen worden gunstig beïnvloed (beperking van het proces, eventueel teruggang), versche gevallen reageeren echter over het algemeen minder duidelijk. De behandeling behoort langen tijd te worden voortgezet (50 injecties zijn meestal noodig) en een herhaling der kuur is wenschelijk, omdat volgens VYMOLA slechts een tijdelijke immunisatie plaats kan hebben.

BRUNNER en JAKUBOWSKI (1915) gebruikten in niet te oude gevallen een autovaccin (een door verhitting tot 60° gedoode bacterie-emulsie van den eigen stam), dat dagelijks subcutaan ingespoten, granulaties deed verdwijnen, doch gecicatriseerd weefsel onbeïnvloed liet. SNIJDERS (1923) behandelde het 2de geval ter Sumatra's Oostkust met een autovaccin tot zeer hooge doses, maar zag geen teruggang, echter wel een stilstand van het proces, wat mogelijk toch op een invloed ten goede kan wijzen.

LEDL (1924) beschouwt het protein-vaccin als het beste middel om in den zin van BEHRING genezing te verkrijgen. In Rusland vond deze vaccinetherapie op ruime schaal toepassing (TOGUNOWA en KORDATOWA, 1922) en KARYSEVA (1926) beval hier de vaccinatie met een polyvalent heterovaccin aan; op beide manieren met bevredigende resultaten.

JELIN & KALINA (1927) pasten de locale vaccinatie toe in 2 gevallen van neusscleroom, door de tamponade, gedrenkt in een autovaccin.

LASAGNA (1925) zag van de anti-aggressinentherapie volgens BAIL geen succes.

HYBASEK (1927) wees er op, hoe zeldzaam scleroom- en tuberculose der larynx samen gaan, opmerkelijk, daar beide ziekten toch dezelfde milieudispositie bezitten; waarom LEDL (1925), ook vanwege het tegenstrijdige histologische beeld, (vervloeiing bij tuberculose) de rhinosclerinetherapie bij larynxtuberculose aanbeval(?).

Om de groote overeenkomst in bacteriologisch en pathologo-anatomisch opzicht, die het scleroom vertoont met het granuloma venereum, waarbij de tartarus emeticus aanzienlijke therapeutische successen te boeken heeft (ARAGAO en VIANNA (1913); THIER-

FELDER's bestrijding van het venerisch granuloom in Ned. Nieuw Guinea) is in den laatsten tijd op aanraden van KABELIK (1920) en SYMMERS (1922) de chemotherapie met dit antimoonpraeparaat, oogenschijnlijk met succes, ingevoerd.

LEDL (1925) geeft sinds 1920 de tartarus emeticus in 1% oplossing in doses van 5—8 cM^3 intraveneus, met intervallen van één week. Reeds enkele minuten na de injectie ontstaat een sterke slijmafscheiding in de bovenste luchtwegen en worden korsten opgehoest (dit is een slijmvliesprikkeling, die men algemeen bij de toediening van dit middel, ook bij andere zieken, ziet optreden) en na voldoende lange behandeling zag LEDL de infiltraten zich verkleinen, terwijl het likteekenweefsel soepel en rekbaar werd. TERRA (1921) diende de tartarus emeticus toe als adjuvans bij de radiumbehandeling. JINDRA (924—1927) en VRATISLAW (1924) gebruikten naast het braakwijnsteen ook andere tartraten, o.a. het néotrepol (bismuth-kalium-natriumtartraat) in 10% oplossing (tenminste 15 injecties).

JINDRA legde er den nadruk op, dat men dergelijke kuren niet te snel moet afbreken en meerdere malen opnieuw behoort te beginnen, evenals dit voor de specifieke kuren bij lues is aan te bevelen.

TERRA (1921) zag bij versche gevallen succes van de tartarus emeticus en CHAVARRIA en NAUCK (1929) berichtten dit onlangs van de combinatie dezer behandeling met Röntgenstralen.

Ook met colloidaal bismuth intraveneus (in waterige oplossing of als 10% emulsie, 1 à 2 cM., 20—25 injecties) bereikte JINDRA (1925) goede resultaten.

KABELIK (1925) meent, dat de antimoonpraeparaten (braakwijnsteen) toch het werkzaamste zijn. Hoe men zich de werking van het kalium-antimonyl-tartraat moet voorstellen, is moeilijk te zeggen. Bij het venerisch granuloom is volgens de onderzoekingen van SMALL en JULIANELLE (1923) de werking zeker een indirecte, daar zij nog geen merkbare remming van hun bouillonculturen van het calymmatobacterium granulomatis zagen bij een concentratie van 1 : 400 tot 1 : 1000 van het braakwijnsteen. Bij de rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-culturen echter ligt deze grens bij een concentratie van 1 : 10 à 20.000, zoodat deze bacteriesoorten dus merkwaardigerwijze veel gevoeliger blijken voor de tartarus emeticus. Toch is de werking klinisch zeker niet zoo effectief bij het scleroom als bij het venerisch granuloom; trouwens

een verdunning van 1 : 20.000 wordt in vivo bij de gebruikelijke doses niet bereikt, zoodat men ook hier een zuiver directe werking op de microben moeilijk zal kunnen aannemen.

In ieder geval verdient de merkwaardig veelzijdig werkzame tartarus emeticus (en de andere, nieuwere antimoonpraeparaten) een ruime toepassing bij het scleroma respiratorium, vooral in combinatie met de physische behandelingsmethoden (de Röntgenstralen en het radium) en de vaccinotherapie. Gaat het proces in genezing over, dan gebiedt dikwijls de navolgende schrompeling van het bindweefsel, tot een plastisch-operatieve verwijding van den luchtweg over te gaan.

In den laatsten tijd heeft HEINDL (1927) een nieuw therapeutisch perspectief voor het scleroom geopend met de behandeling met de experimenteele malaria (uit de kliniek van WAGNER VON JAUREGG). Het was reeds lang bekend, dat een complicatie met erysipelas in sommige gevallen het scleroom spontaan deed verdwijnen, of voor langeren tijd teruggaan (LUTZ, 1890; DUCREY, 1892; MARSCHIK, 1907, e.a.). LUBLINER (1891) zag hetzelfde na het doorstaan van een typhus exanthematicus en FLORENCE (1909) beschrijft een Italiaan in Brazilië, die na het doormaken van een typhoïd van zijn scleroom genas. SCHRÖTTER (1924) zag na den oorlog in Weenen het scleroom zeldzaam worden en schrijft dit toe aan de „durchseuchung" van het leger met typhoied en malaria. De malariatherapie werd door HEINDL met goed gevolg bij één geval toegepast (twee kuren).

Dit, en misschien ook een aspecifieke eiwittherapie, zooals bij de chronische gonorrhoe, zijn onschuldige middelen en alleszins de moeite waard, om meer toepassing bij het scleroom te vinden. Ten slotte zou ook een locale aanwending van de bacteriophaag, zooals PRASEK en PRICA die verkregen, te probeeren zijn.

Prophylactische maatregelen, welke in zwaar geïnfecteerde gebieden in het bijzonder recht van bestaan hebben, zooals verplichte aangifte, waardoor de omgeving der patiënten nader onderzocht en de infectieketens bete· bekend kunnen worden, het separaat leven (eigen gebruiksvoorwerpen, eigen slaapvertrek) en de verbetering der algemeene hygiène, zijn door CISLER en SCHRÖTTER (1924) meer naar voren gebracht. Het zal echter evenzeer noodig zijn, de artsen nader over deze ziekte in te lichten, waardoor alleen een systematisch onderzoek met betrouwbare gegevens mogelijk wordt.

Tevens zullen in streken, waar het scleroom endemisch heerscht, speciale instituten moeten worden opgericht, waarin deze patiënten kosteloos opname kunnen vinden. daar bijna allen uit de armste lagen der bevolking voortkomen.

Het ware te wenschen, voor streken, waar het scleroom zich voortdurend uitbreidt, zeer dikwijls als een familiaire besmetting, dat dergelijke maatregelen ernstiger toepassing vonden; misschien zal men dan deze ziekte, waarvan Cornil zei, dat „le nom est aussi dur que le tissu, qui le compose", op den duur kunnen voorkomen, of afdoende leeren bestrijden.

HOOFDSTUK II.

BACTERIOLOGIE.

„Aber selbst dann, wenn es überhaupt nicht gelänge, einen derartigen Prozess künstlich am Tiere hervorzurufen, so könnte dies dennoch nicht als ein Beweis gegen die aetiologische Bedeutung der Organismen gelten, solange nicht die bedeutsame Tatsache des konstanten Vorkommens derselben im lebenden Gewebe, noch dazu in bedeutender Menge, eine andere Erklärung gefunden hat, als die aetiologischen Beziehung, mit der wir sie mit Recht bis jetzt zu verbinden gewöhnt sind".

(PALTAUF, 1891.)

I.

De Bacteriën, die regelmatig bij het rhinoscleroom gevonden worden, rekent men tot de groep der z.g. kapselbacteriën. Waar echter het vormen van kapsels een eigenschap van vele zeer ongelijksoortige microörganismen is, kan dit alleen geen criterium zijn ter afgrenzing van een bepaalde groep. Tot de „kapselbacteriën" in engeren zin rekent men dan ook alleen die bacteriën, die naast deze eigenschap bepaalde andere morphologische en biologische kenmerken bezitten, waardoor zij een groote overeenkomst vertoonen met het, als eerste dezer groep, beter bekend geworden pathogene bacterium pneumoniae FRIEDLÄNDER. Het ware daarom het minst verwarrend deze groep van kapseldragers zonder meer „groep der FRIEDLÄNDERbacteriën" te noemen (LEHMANN en NEUMANN, 1927), als dit met de nomenclatuurregels overeen kwam. Benamingen als „groep van het bacterium mucosum capsulatum" (FRICKE, 1896) of „genus encapsulatus" (CASTELLIANI en CHAL-

MERS, 1920) zullen minder kenmerkende moeten zijn. Bij de van Amerikaansche zijde in practijk gebracht purificatie der naamgeving in de bacteriologie (toepassing van het binominale beginsel) is aan deze groep bacteriën de tribusnaam „KLEBSIELLEAE" ten deel gevallen. (TRÉVISAN, 1885; BERGEY's Manual of determinative bacteriology, 2de druk, 1925). Deze laatste naam prejugeert het minst, heeft de oudste rechten en is kort. Hij heeft als zoodanig zooveel practische voordeelen, dat we haar als synoniem met „groep der FRIEDLÄNDERbacteriën" zullen gebruiken.

Overziet men nu de meest kenmerkende eigenschappen dezer KLEBSIELLEAE, dan kost het ook bij deze groep moeite, haar naar buiten scherp te omgrenzen. Ter beoordeeling, of een bacteriesoort hiertoe behoort, zal het o.i. voorloopig noodig zijn enkele eigenschappen als „hoofd"-kenmerken op den voorgrond te stellen, al blijven wij ons er van bewust, dat dit in de systematiek der bacteriën altijd min of meer arbitrair moet zijn, zoolang wij niet volkomen inzien, welke eigenschappen biologisch het meest essentieel zijn. Van dit gezichtspunt uit, zouden wij de KLEBSIELLEAE als volgt willen omschrijven:

1. korte staafjes met afgeronde hoeken,
2. die niet kleurbaar zijn volgens GRAM (zij nemen de contrastkleur aan),
3. onbewegelijk zijn,
4. geen sporen vormen,
5. in hun typischen verschijningsvorm kapsels vertoonen (onder speciale omstandigheden echter daarnaast kapsellooze aftakkingen te zien geven),
6. in verband hiermee slijmig groeien (daarnaast echter onder bijzondere verhoudingen vlakke coli-achtige koloniën kunnen afsplitsen),
7. Aëroob of facultatief anaëroob gemakkelijk te kweeken zijn op onze gebruikelijke voedingsmedia,
8. de gelatine niet vervloeien,
9. geen indol vormen uit pepton,
10. een vrij uitgebreid fermentatief vermogen bezitten t. o. v. koolhydraten en alcoholen (zuurvorming met of zonder gasvorming),
11. meer of minder pathogeen zijn voor mensch of dier,
12. bij den mensch althans overwegend in de ademhalingswegen te vinden zijn.

Hieruit blijkt, dat deze tribus moeilijk scherp is af te scheiden van den tribus der BACTERIEAE, in het bijzonder van de genera ESCHERICHIA en AEROBACTER. Zoo wordt het bacterium lactis aerogenes, de door ESCHERICH (1886) gevonden regelmatige bewoner van den zuigelingendarm, door enkele onderzoekers tot de FRIEDLÄNDERbacteriëngroep gerekend (b.v. KRUSE in FLÜGGE'S „Mikroörganismen", 3e druk, 1895), door anderen tot het genus aerobacter BEYERINCK (BERGEY, 1925). Naar onze meening doet men beter de aerobacter aerogenes buiten de groep der FRIEDLÄNDERbacteriën te houden wegens zijn veel intensiever fermentatief vermogen, de snelle melkstolling (in 24 uur zonder na-verhitting) en het, ondanks de meestal duidelijke slijmvorming in den beginne, in de cultuur, in het algemeen snel verloren gaan van distincte kapsels.

Groote verwantschap met de aerobacter en de onbeweeglijke ESCHERICHIAstammen bestaat echter zeker, en de variabiliteit van verschillende eigenschappen, waarvan de „breedte" vaak nog onvoldoende bekend is, maakt de classificatie van bepaalde stammen soms uiterst moeilijk. Nemen we b.v. de kapselvorming, zoo kan deze bij oorspronkelijk typische KLEBSIELLEAE verdwijnen (zooals door WILDE (1896), EISENBERG (1914), BAERTHLEIN (1918), en in het bijzonder door TOENNIESSEN (1912—'21) is beschreven), terwijl zij bij stammen van de ESCHERICHIA-, de SALMONELLA- en de EBERTHELLAgroep in rudimentairen vorm kan optreden, b.v. bij SALMONELLA SCHOTTMÜLLERI (LÖFFLER, 1927) en zelfs bij EBERTHELLA typhi (KÜHNEMANN, 1911). Trouwens, de mucosusvorm wordt door sommigen opgevat als een gemeenschappelijk masker, waarachter vele,overigens zeer gespecialiseerde, bacteriesoorten kunnen verschijnen onder adequate omstandigheden (SONNENSCHEIN, 1926, HEIM, 1928). Wel is de kapselvorming bij de KLEBSIELLEAE excessief uitgesproken, maar niet op deze eigenschap alleen, maar op het geheel van eigenschappen moet men tot een genusafscheiding trachten te komen. Echter zouden wij toch b.v. een door KRAUS (1926) beschreven menschelijk pathogeen kapselbacterium, gewonnen uit een hersenabsces, wegens de gelatinevervloeiïng niet tot de KLEBSIELLEAE willen rekenen. Wij achten de gelatine-vervloeiïng ter onderscheiding der soorten daarvoor van te groote waarde.

Wegens het belang der kapselvrije vormen zij hier reeds kort gewezen op de desbetreffende variabiliteitsonderzoekingen. Op fraaie wijze heeft TOEN-

NIESSEN (1912—'21) nader bij FRIEDLÄNDERbacteriën de variabiliteit der kapselvorming bestudeerd en hij kwam tot de aanname van in wezen verschillende modi, waarop de bacteriëele veranderlijkheid zich voordoet. Het gelukte hem uit een FRIEDLÄNDERstam cultureel verschillende varianten te verkrijgen; de adaequate prikkel tot deze veranderlijkheid was zijns inziens de ophooping der stofwisselingsproducten, welker concentratie en tijd van inwerking op de groeiende cultuur, ter verkrijging van een bepaalde variant belangrijk bleek. Al deze varianten vertoonden verlies der kapselvorming en waren voor de muis niet meer pathogeen; het onderling verschil kwam in hoofdzaak neer op een min of meer duidelijk uitgesproken ectoplasma.

II. CULTUREELE EIGENSCHAPPEN.

Is dus de omgrenzing van den tribus (en het genus) moeilijk, en als voorloopige oriënteering te beschouwen, ook de scheiding van de afzonderlijke soorten binnen deze groep brengt groote moeilijkheden met zich. Men heeft zich meestal voornamelijk bezig gehouden met de differentiatie van de drie volgende soorten; rhinoscleroom-, ozaena- en FRIEDLÄNDERbacteriën (KLEBSIELLA rhinoscleromatis, KL. ozaenae en KL. pneumoniae). Andere in deze groep thuis behoorende, in den loop der tijden bij mensch en dier beschreven, soorten zullen om hun relatieve onbelangrijkheid bij onze beschouwingen niet ter sprake komen, behalve wanneer zij wellicht eenig licht zouden kunnen werpen op de herkomst der scleroominfectie. In de literatuur bestaat over de onderscheiding dezer bacteriesoorten groote verwarring. Men kan, om zoo te zeggen, twee geestesrichtingen tegenover elkaar stellen: de eene, die overal geleidelijke overgangen ziet, en de andere, die zooveel mogelijk bruikbare scheidingcriteria tracht te vinden.

DE SIMONI (1899) nam een groote mate van veranderlijkheid van de kapselbacteriën aan (o.a. een snel kapsel-verlies in de cultuur, iets wat wij in den regel in deze groep niet zien, maar alleen bij het bacterium lactis aerogenes). Echter verstrekt hij weinig nauwkeurige opgaven en maakt het zich te gemakkelijk bij de identificatie; men kan uit zijn gegevens niet nagaan, welke stammen hij in handen heeft gehad. In ieder geval heeft hij niet het recht de door hem in de neus gevonden slijmvormende bacteriën als rhinosclerombacteriën te beschouwen. Hij en de Italiaansche school beschouwden in dien tijd de rhinosclerombacteriën als een weinig afwijkende variëteit van de FRIEDLÄNDERbacteriën. (DU-

CREY, 1892; SECCHI, 1898 en MAZZA, 1898). GALLI-VALERIO (1906) zegt terloops, naar aanleiding van het onderzoek van één stam, dat er een zwak gistend vermogen bestaat voor glucose en lactose, en meent, dat het onderscheid met zijn FRIEDLÄNDERculturen niet essentiëel is, daar deze laatsten bij talrijke overentingen ook hun gasvormend vermogen verminderen. NAGY (1912), die uit het neusslijm kweekte, meende, dat de scleroombacteriën gas zouden vormen en lactose omzetten, en acht ze zonder meer identiek met de pneumoniebacteriën. Hij meent, dat de pathogeniteit voor het proefdier in omgekeerde verhouding staat tot het suikersplitsend vermogen. BABES (1913) zegt, dat beide soorten bacteriën geen zuur vormen, noch uit glucose, noch uit lactose, doch in de diepte der saccharoseagar-steek beiden een weinig gas. STREIT (1907) meent geen enkel standvastig onderscheidingsteeken gevonden te hebben en verklaart beide soorten voor identiek. FITZGERALD (1914) ontkent met nadruk de mogelijkheid langs biochemische weg tot een indeeling te kunnen komen.

Eén feit dringt zich bij het refereeren dezer gegevens sterk op den voorgrond; de uiterst wisselende opgaven over het cultureel gedrag der FRIEDLÄNDERculturen zelf. Gaan wij twee voor de hand liggende eigenschappen na, dan vindt men achtereenvolgens door STRONG (1899), PERKINS (1904 en 1925), PAGE (1912, voor 11 ozaenastammen), BABES (1913), COULTER (1917), e.a. de lactosevergisting negatief opgegeven; WILDE (1896), CLAIRMONT (1902), MAC CONKEY (1905), VOURLOUD (1908), FITZGERALD (1914), CASTELLANI en CHALMERS (1920), LEHMANN en NEUMANN (1927), ABEL (1928) echter beschrijven de regelmatige vergisting soms met gasvorming der lactose bij hun FRIEDLÄNDERstammen. Waar er bij vele onderzoekers overeenstemming bestaat aangaande het feit, dat het scleroomstaafje de melk niet verzuurt (STRONG, 1899 zag de melk stollen), de FRIEDLÄNDERbacteriën in het algemeen wèl, wordt door sommigen de opvolgende coagulatie bij de FRIEDLÄNDERbacteriën tegengesproken en als een uitsluitende eigenschap van het bacterium lactis aerogenes beschouwd (WILDE, 1896 en CLAIRMONT, 1902), door anderen ook bij hun FRIEDLÄNDERculturen gevonden (FRICKE, 1896; FITZGERALD, 1914; SMALL en JULIANELLE, 1923), of als een variabele eigenschap beschouwd (EDWARDS, 1929). Men moet hieruit wel tot een groote mate van variabiliteit der FRIEDLÄNDERstammen besluiten, wat zich met hun betrekkelijk wijde verbreiding goed in overeenstemming laat

brengen. Dat FRIEDLÄNDERstammen zich zoodanig kunnen wijzigen of gedragen, dat zij gelijken op scleroombacteriën is wel duidelijk, maar dit is nog geen bewijs voor de identiteit dezer soorten; wel een aanduiding van een groote verwantschap. Juist een in tegenstelling tot de FRIEDLÄNDERbacteriën zeer beperkte variabiliteit van de bacteriën van VON FRISCH, kon weleens een biologisch belangrijke beteekenis hebben.

In aansluiting hieraan is het van groot belang te wijzen op het wijdverbreid voorkomen van kapselbacteriën in de natuur. De meeste mededeelingen hierover betreffen toevallige vondsten; in de lucht (WILDE, 1896), in de aarde (CHROSTOWSKY en JAKOWSKI, 1890), in water (PERKINS, 1904), in kanaalwater (bac. canalis capsulatus MORI, 1888), in rivierklei (NICOLLE en HÉBERT, 1897), in rottende aardappels een voor de muis pathogene FRIEDLÄNDERbacterie, die ook aanwezig was in het naaste bronwater (DAUMEZON, 1915), in Chineeschen inkt en in soorten Chineesche thee (HAMILTON, 1898), het verwante bacterium lactis aerogenes in melk, lucht, water en maagdelijken bodem. De gelegenheid voor mensch of dier om zich met kapselbacteriën te besmetten moet dus groot zijn. Men zal deze bacteriën dus ook kunnen verwachten in de voor allerlei saprophytisch bestaan gelegenheid biedende neus-mond-keelholten. Zoo vond NETTER FRIEDLÄNDERbacteriën in 4,5% der onderzochte gevallen in de gezonde mondholte, HASSLAUER (1906) in 11,7% in de gezonde neusholte; bij het zoeken naar meningococcen kweekte FÜRST (1910) bij 9000 soldaten in 10 à 20% uit de keel FRIEDLÄNDERbacteriën. Men loopt dus een aanzienlijke kans bij het aanleggen van culturen uit den neus van scleroomlijders andere leden van de groep der „kapselbacteriën" te isoleeren, zoodat alleen strenge wetenschappelijke waarde hebben die onderzoekingen over de scleroombacteriën, waarbij deze met zorg uit de diepte der weefselafwijking zelf rein gekweekt werden, en niet uit het neusslijm of van een ulcereerende oppervlakte. Temeer treedt deze eisch op den voorgrond, waar gebleken is, dat kapselbacteriën op chronisch veranderde slijmvliezen bij voorkeur worden aangetroffen (NEUMANN (1902): 6% bij gezonde-, 12% bij zieke neuzen).

De eersten, die een diepergaande studie maakten van het scleroombacterium van VON FRISCH, waren PALTAUF en zijn leerlingen. PALTAUF, de groote Meester van de Weensche school van pathologen, heeft reeds door nauwkeurige critische onderzoekingen de

later essentiëel gebleken eigenschappen der scleroombacteriën vastgesteld. Hij, EISELSBERG (1886—1891) en hun leerling CLAIRMONT (1902) hebben bij een groot aantal (42) patiënten uit het weefsel der afwijkingen reinculturen van het VON FRISCHsche staafje gekweekt (ook uit het slijm van den neus, maar dan soms in mengcultuur met staphylococcen enz.). Deze stammen bleken morphologisch, cultureel en pathogenetisch zeer weinig uiteen te loopen en meerdere verschilkenmerken te vertoonen met de bacterie van FRIEDLÄNDER (minder levendige groei (WOLKOWITSCH, 1889), snelle indroging op gelatine, in 1% glucosebouillon met $MgCO_3$ na 12 dagen nog $^1/_3$ der glucose over, zonder dat er gasblazen waren gevormd, terwijl de FRIEDLÄNDERbacteriën alle suiker onder gasvorming vergist hadden, niet aantasten der lactose, langzamere verzuring der saccharose, grootere gevoeligheid voor zuur (biergistgelatine), geen stolling der melk, mindere virulentie voor het proefdier bij subcutane inspuiting). De door PALTAUF beschreven vorming van gasblazen op den aardappel wordt door BABES (1913) betwijfeld voor beide soorten bacteriën. Het door DITTRICH (1889) aangenomen verschil in de spijkerkopcultuur op gelatine, waarbij FRIEDLÄNDERbacteriën een porceleinachtigen witten ondoorschijnenden kop vormen, die bij de scleroomculturen vlakker, grauw en doorzichtig is en sneller inzakt, noemt hij niet essentiëel en BABES (1913) zag dit onderscheid door een aantal overentingen verdwijnen.

Korten tijd scheen het, alsof de verhouding der bacteriën ten opzichte der kleuring volgens GRAM verschilpunten opleverde. Zoo meenden DITTRICH (1889) en ZAGARI (1889), dat de scleroombacteriën zich onderscheidden door hun GRAM-positiviteit in het weefsel. PALTAUF (1886) echter had reeds in zijn eerste mededeelingen de rhinoscleroombacteriën in de coupes volgens GRAM „teilweise entfärbt" beschreven. CLAIRMONT (1900) loste dit op deze wijze op, dat ook de FRIEDLÄNDERbacteriën in met MÜLLERformol (ORTH) of osmiumzuur geharde praeparaten, min of meer GRAM-positief kunnen zijn. WILDE (1896) wees er op, dat de harding van het weefsel en de aard van den voedingsbodem van belang is bij de ontkleuring volgens GRAM; in het ruggemerg b.v. soms beiden GRAM-positief, evenzoo op vethoudende voedingsbodems. Hij toonde aan, dat in de cultuur de kapselbacteriën dezer groep GRAM-negatief zijn. In hoeverre DITTRICH een niet officiëele GRAM-kleuring toepaste en dit de reden der

meeningsverschillen kan zijn, is uit zijn mededeeling niet duidelijk.

Men moet echter niet uit het oog verliezen, dat het proces der kleuring volgens GRAM nog onvoldoende verklaard is, met dien verstande, dat omhullende lagen bacteriën in geheel veranderde condities brengen tegenover een alcoholontkleuring. De jongste onderzoekingen van SCHUMACHER (1928), waarbij een uit gistcellen door zoutzure aetherhydrolyse met opvolgende alcoholoplossing te winnen GRAMpositief lypoïdzuur willekeurig de kleuring volgens GRAM positief kan doen uitvallen, doen eenig licht schijnen op de meer of minder groote alcoholvastheid van bacteriën en zijn in dit verband niet te verwaarloozen voor de kapseldragers.

WILDE (1896, bij KRUSE) kon door een vergelijkend onderzoek van een aantal culturen van kapselbacteriën de gegevens van PALTAUF in hoofdzaak bevestigen. Hij nam als voornaamste verschilkenmerken aan: het wel of niet gasvormen bij de suikersplitsing en het al of niet verzuren van de lactose. Op grond hiervan kwam hij tot een indeeling der kapselbacteriën, waarbij de scleroombacteriën zich door hun gebrek aan gasvorming bij de suikerafbraak, hun geen of zeer geringe zuurvorming in lactosebouillon, en hun middelmatige pathogeniteit voor de witte muis, onderscheiden van de pneumoniebacteriën, welke de suikers onder gasvorming aantasten, de lactose steeds vergisten en een aanzienlijke pathogene werking voor het proefdier ontvouwen. Het bacterium lactis aerogenes kenmerkt zich door de coagulatie der melk, het bacterium coli immobile door de indolvorming in peptonwater. De ozaenabacterie van ABEL viel eenigszins buiten het kader van deze groepeering.

Verschillen in gasvorming tusschen scleroom- en FRIEDLÄNDERbacteriën vermeldt ook STRONG (1899, zijn origineele FRIEDLÄNDERstammen tasten de lactose aan). PERKINS (1904) en RUSS (1907) maakten eveneens een indeeling der kapselbacteriën naar de vergisting met of zonder gasvorming in de drie suikers: glucose, lactose en saccharose; waarbij zij in hoofdzaak de opvattingen van PALTAUF c.s. bevestigden.

Bij een uitgebreid onderzoek naar het fermentatief vermogen van bacteriën vond VOURLOUD (1908) dat zijn, jaren in het laboratorium van GALLI-VALERIO voortgekweekte, FRIEDLÄNDERstammen geen gas vormden en de lactose niet vergistten en merkt hierbij op, dat dit een uitzondering voor FRIEDLÄNDERbacteriën is. DENIJS en MARTIN (1893) evenwel zagen ook sommige, gedurende een jaar op gelatine voortgekweekte, FRIEDLÄNDERculturen hun gasvormend

vermogen in glucose en lactose verliezen. De scleroomstam, door GALLI-VALERIO geïsoleerd, was enkele maanden oud en de door dezen onderzoeker gememoreerde lactosevergisting met gasvorming kon zijn leerling VOURLOUD niet bevestigen; deze stam was cultureel typisch, produceerde in geen der suikers, enz., gas en tastte de lactose niet aan (maltose ook niet?). Blijkbaar komen deze resultaten van VOURLOUD dus meer met de meening van PALTAUF overeen dan met die van GALLI-VALERIO.

Ervaringen van jongeren datum, op grooter schaal door meerdere onderzoekers onafhankelijk verkregen, stemmen in zake de biologische verschilpunten der VON FRISCHsche-staafjes met de andere leden der kapselbacteriëngroep verrassend overeen met de oorspronkelijke mededeelingen van PALTAUF. Uit Tchechoslowakije, een der intensiefste rhinoscleroomhaarden, gaf KABELIK (OLMÜTZ, 1925) een samenvattend verslag van de sinds 1901 (VYMOLA) op systematische wijze vele malen, meerendeels uit de aandoening zelf, gekweekte en onderzochte bacteriën. Hieruit blijkt ten duidelijkste het overwegend belang van de reine kweek uit het weefsel (punctie) voor een vruchtbaar vergelijkend onderzoek naar de cultureele eigenschappen. Een positieve cultuur van kapselbacteriën van het slijmvlies kan als diagnosticum bruikbaar zijn, voor een wetenschappelijk onderzoek onvoldoende. De scleroombacteriën, „einer der am besten umgrenzten Gattungen der ganzen Gruppe", produceeren in een aantal suikers en alcoholen wel zuur maar geen gas, de lactose echter wordt niet aangetast en de lakmoestinctuur wordt niet gereduceerd. Van de geheele groep bezit deze de geringste vitaliteit; soms zijn culturen na 6 à 8 weken niet meer overentbaar. Uitgaande van de premisse der groote gelijkvormigheid, wordt van deze eigenschappen een uitgebreid practisch gebruik gemaakt ter identificeering der bacteriën. Van de gereinigde neusmucosa wordt geënt op CONRADI-DRIGALSKY-platen, waarop in 24 uur typische vette slijmkoloniën kunnen groeien; deze worden op neutrale lakmoes (tinctuur van KAHLBAUM) - glucose (1%) - agar (½%) overgeënt. Men heeft met scleroombacteriën te doen, als de koloniën op C.-D.-platen blauw zijn, er in de lakmoes-glucose-agar een roode verkleuring zonder gasvorming optreedt en ook na dagen geen kleurstofreductie te zien is. Het bacterium lactis aerogenes vormt roode koloniën op C.-D.-platen, het bacterium pneumoniae veelal ook (meestal na 2 dagen), vormt in ieder geval gas in de lakmoes-glucose-agar en reduceert het lakmoes,

het bacterium ozaenae vormt ook gas, maar reduceert het lakmoes niet. Het bacterium mucosum capsulatum groeit als de scleroombacteriën, ontkleurt echter het lakmoes. In een schematische parallel geeft KABELIK de bacterie van VON FRISCH een plaats naast zijn verwanten in de groote groep van de GRAM-negatieve, geen sporen vormende, aeroob groeiende, gelatine niet vervloeiende staafjes, met hun gemeenschappelijken voorvader, het b. coli communis. Aan den eenen vleugel staan naast elkaar de bewegelijke paracoli, de overeenkomstige onbeweeglijke groep en het in de natuur evenzeer wijd verbreide, variabele en saprophytisch voorkomende soms kapsels vertoonende, bacterium lactis aerogenes met zijn coliachtige sterk chemische activiteit (gisting en reductie); aan de andere zijde staat de parasitische, niet variabele, kapseldragende scleroombacterie naast de evenzeer parasitisch invariabele beweeglijke typhus- en onbeweeglijke SHIGA-KRUSE bacteriën. Door deze voorstelling kan men zich de rhinoscleroombacteriën denken als parasitair vereenzijdigde microörganismen in den zin van VAN LOGHEM, wat men als een argument mag zien voor de oorzakelijke beteekenis van deze bacteriën.

Uit den laatsten tijd afkomstige, uitgebreide onderzoekingen uit Wit-Rusland (ELBERT, FELDMANN en GERKES, 1928—'29) bepleiten eveneens de specificiteit van de bacterie van VON FRISCH. Het bleek, dat onder vele stammen (40), uit het neusslijm gekweekt, enkele voorkwamen, die zich fermentatief afwijkend verhielden (lactoseverzuring, gasvorming). Deze stammen werden dan ook niet in hun groei geremd door ossengal, een door deze onderzoekers voor scleroombacteriën, in tegenstelling met de andere leden der groep, aangezien karakteristicum. Onder de cultureel gelijkwaardige stammen waren eveneens enkele, die ook op de gal-agar groeiden; deze stammen bleken door de directe agarmicroscopie der jonge plaatcultuur (4 uur oud) uit verschillende kolonietypen te bestaan, zoodat zij als mengculturen moesten worden opgevat. Door isoleering (harpoeneeren volgens OERSKOV, 1924) kon men daaruit homogene kweeken aanleggen. Alleen op deze wijze verkregen, gereinigde, stammen gedroegen zich in alle opzichten als typische scleroombacteriën: bij de omzetting der koolhydraten geen gasvorming, afwezigheid der lactoseverzuring, groeiremming door ossengal, niet omzetten van organische stoffen als natriumcitraat, natrium-d-tartaricum. Dit alles is in tegenstelling met FRIEDLÄNDER- en ozaena-bacteriën, die vergisten met gasvorming, de lactose

verzuren, soms met gasvorming, door ossengal weinig in hun groei beïnvloed worden en uit de beide organische stoffen eerst zuur, na 2 dagen alcali maken, en het bacterium lactis aerogenes, dat alles blijvend verzuurt, in ossengal goed groeit en uit de lactose steeds gas vormt.

Gasiorowsky, Meisel en Mikulaszek (1927—1929) vonden bij hun scleroomstammen ter onderscheiding van Friedländer- en ozaenaculturen een, van begin van den groei af, alcalisch worden van het lactosepeptonwater door de eersten; bij alle anderen ontstaat direct zuur, (zij vonden in het neusslijm van gezonden en ozaena-zieken stammen, die geen lactose aantasten, maar het peptonwater niet van reactie doen veranderen; serologisch stonden deze geheel apart).

Tenslotte doen Prasek en Prica (1928) mededeeling van een, uit een nog jonge scleroomcultuur (een half jaar oud, welke circa twee maanden in een koelkist bewaard bleef en daarna niet overentbaar bleek) verkregen bacteriophaag, die tot een hoogen graad van lytisch vermogen opgevoerd (in een verdunning van 10^{-7} een bouilloncultuur opheldérend) uitsluitend rhinoscleroomculturen oploste, zonder eenige werking te vertoonen in culturen van andere kapselbacteriën.

Uit dit overzicht krijgt men den indruk, dat in de jongste handboeken het in suspenso houden van de uitzonderlijke beteekenis der scleroombacteriën en van de mogelijkheid deze in de groep der kapselbacteriën af te grenzen, niet geheel juist is (b.v. Abel, in Kolle en von Wassermann, „Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen", 1928, 3de druk); evenzoo lijkt ons de indeeling der „Klebsielleae" in Bergey's „Manual of Bacteriology", 1925, 2de druk, niet geheel in overeenstemming met de gegevens uit de jongere litteratuur over dit onderwerp.

Men moet wel aannemen, dat het bacterium van von Frisch een scherp af te grenzen, weinig variabele, cultureele eenheid vormt onder de kapselbacteriën, in tegenstelling met de andere leden dezer groep.

III. Antigene eigenschappen.

Wat leert ons in dit verband de antigene structuur van de scleroombacteriën; bezitten deze een specifieke, scherp te omgrenzen antigene zelfstandigheid, waardoor ook langs dezen weg bevestiging van de zooeven genoemde opvatting mogelijk wordt, of levert de

kennis hieromtrent weinig aanknoopingspunten ter vergelijking? Oogenschijnlijk had men in den beginne met de ontwikkeling der kennis van de immuniteitsreacties en de mogelijkheid langs serologischen weg naverwante bacteriesoorten te onderscheiden, in de groep der kapselbacteriën hiermee weinig succes.

De *actieve immunisatie* van het proefdier (Fasching, 1891; Löwenberg, 1894; Landsteiner, 1897; Erben, 1906; Ballner, 1908; Babes, 1913) bracht moeilijkheden met zich; vele dieren stierven aan abscesvorming en de immunisatorische werking bleef gering, ook wanneer met hoog virulente pneumoniebacteriën werd gewerkt. Toch meenden enkele onderzoekers resultaat te hebben bereikt, echter weinig overeenstemmend. Zoo zag men ten deele kruisimmunisatie optreden voor scleroom- en ozaena-bacteriën (Klemperer en Scheier, 1902; Erben, 1906); evenzoo bleek een zwak uitgesproken passieve kruisimmunisatie bij het konijn voor Friedländer- en scleroom-bacteriën mogelijk (Wilde, 1896). Andere onderzoekers (Howard, 1899; Clairmont, 1902; von Eisler en Porges, 1906) achtten de immunisatie te weinig ontwikkeld om eensluidende, betrouwbare gegevens te kunnen verzamelen, en Perkins (1901—1904) beschreef een spontane caviaepidemie door Friedländerbacteriën, waarbij hij bij een groot materiaal in een later onderzoek (1925), door enting, immunisatie en agglutinatie te variabele uitkomsten verkreeg om tot een serologische classificatie te kunnen besluiten.

Toenniessen (1914—1915) kwam tot de opvatting, dat de vorming van goede immuunsera vooral afhankelijk is van de inwerking van het eiwit van de ectoplast op het dierlijk organisme (hij werkte met een Friedländerstam van een cavia-pneumonie). Met de kapsellooze „fluctuant", die een goed ontwikkelde ectoplast bezit, kon hij zoowel bij muizen, caviae als konijnen de vorming van hoogwaardige immuunsera opwekken (immuunsera ter verleening van een goede passieve immuniteit aan de muis). Met de bijna ectoplastvrije kapsellooze „mutant" verkreeg hij weinig immuunstoffen. Tegenover de kapseldragende „phaenotypus" verhouden de dieren zich verschillend. De virulentie n.l. beschouwt Toenniessen in hoofdzaak afhankelijk van de kapselvorming; beide kapsellooze varianten waren voor alle dieren weinig of niet pathogeen. De kapseldragende „phaenotypus" is wel gevaarlijk voor muis en cavia, minder voor het konijn. De eerste dieren missen het vermogen de kapsel te digereeren, het konijn bezit dit echter in vrij

hooge mate. Daardoor kan door het konijn ook de ectoplast aangetast worden en tot vorming van immuunstoffen aanleiding geven. De andere dieren lossen de kapsel niet op en kunnen de ectoplast dus niet verteren, vormen dan ook geen reactiestoffen daarop. Met geautolyseerde (uitgedroogde) culturen, of met lang vooruit bereide doode bacterie-emulsies (waarin de kapsel niet meer aantoonbaar is), verkreeg hij bij deze laatste dieren daarom dan ook wel immuunstoffen.

Over de wijze waarop deze bacteriën in het immune dierlichaam vernietigd worden, bestaan slechts enkele aanwijzingen. Het phaenomeen van PFEIFFER zag CLAIRMONT (1902) alleen bij van nature immune dieren; BERTARELLI (1906) meent bactericidie van homologe immuunsera te hebben gezien. Andere onderzoekers konden het proces der sterilisatie van het dierlijke organisme niet dichter benaderen (ERBEN, 1906; FÜRST, 1910) en vonden met name geen phagocytose.

Direct na de ontdekking van het *agglutinatiephaenomeen* heeft men dit trachten aan te wenden ter onderscheiding van de leden der kapselbacteriëngroep. Slechts zeer hooge concentratie van het serum (1 : 5 of 10) bleek agglutineerend te werken en veelal ook heteroloog (LANDSTEINER, 1897; KLEMPERER en SCHEIER, 1902; DEFALLE, 1902; BABES, 1913, e.a.); anderen konden in het geheel geen agglutininen bij hun proefdieren opwekken (CLAIRMONT, 1902; ERBEN, 1906). Alleen BERTARELLI (1906) verkreeg door lang immuniseeren van geiten behoorlijk agglutineerende sera, waardoor hij de scleroombacteriën van de FRIEDLÄNDERbacteriën kon onderscheiden.

PALTAUF (1903) was de eerste, die wees op de fout in de onderstelling, dat geen agglutininen gevormd werden. De kapsels zijn een hindernis voor het tot stand komen van het verschijnsel der agglutinatie; de agglutininen kunnen zich niet voldoende aan het bacterielichaam binden: de bacteriën zijn inagglutinabel.

Langs verschillende wegen heeft men daarom getracht agglutinabele bacterie-emulsies te verkrijgen. PORGES en VON EISLER (1906) hydroliseerden de kapselsubstantie door de emulsie bij 80° 15 minuten te behandelen met $^1/_4$ vol. $^1/_4$ normaal zoutzuur en vervolgens te neutraliseeren met natriumcarbonaat. Aldus verkregen emulsies vertoonden echter veelal spontaan-agglutinatie (STREIT, 1906; BEHAM, 1912), waarom men liever natuurlijk kapsellooze culturen aanwendde. Zoo verkreeg STREIT (1906) kapselverlies door voortkweeken op aardappelagar bij 37°, of door te kweeken

bij 11°; Beham (1912) bezigde oude, veel overgeënte, daarna nog ten deele uitgedroogde culturen. Small en Julianelle (1923) verkregen door zelden overenten en tusschentijds bewaren in de ijskast, in den loop van één à twee jaar agglutinabele stammen van Friedländerbacteriën; evenzoo Meisel en Mikulaszek (1927) van rhinoscleroombacteriën. Kalina (1927) kweekte rhinoscleroombacteriën in menschenserum kapselloos. Sonnenschein (1926) zag de kapsels verdwijnen door te kweeken in ossegal, waarin echter niet alle stammen groeien.

Op al deze manieren verkregen, droog-groeiende culturen echter, bleken na enkele malen overenten hun kapsels volledig of ten deele terug te vormen en weer inagglutinabel te worden. Pogingen met dergelijke min of meer bekapselde microörganismen agglutinatiereacties ter onderscheiding in de groep der kapselbacteriën uit te voeren, gelukte soms (von Eisler en Porges, 1906; Fürst, 1910; Beham, 1912; Fitzgerald, 1914; Julianelle, 1923), strandden in andere gevallen op de wisselvallige agglutinabiliteit dezer stammen, waarbij de co-agglutinatie en de weinig hooge titer der sera eenigermate betrouwbare uitkomsten onmogelijk maakten (Streit, 1906; Nagy, 1912; Baerthlein, 1918). Schmidt (1903) en Wolf (1908) toonden op analoge wijze „amorphe agglutinatie" aan van den homologen stam met het serum van een patiënt, respectievelijk bij een genezen Friedländerpneumonie en een zelfde infectie van het urogenitaalapparaat.

Een juist inzicht in het verloop der agglutinatiereactie der Friedländerbacteriën leverde het onderzoek van Toenniessen (1915) op; hoe minder omhullende lagen (kapsel en ectoplast) de bacteriën bezitten, hoe beter agglutinabel (de bijna ectoplastvrije kapsellooze „mutant" is het best agglutinabel). Een deel van het agglutinogeen is afhankelijk van de aanwezigheid van een goed ontwikkelde ectoplast („phaenotypus" en „fluctuant" veroorzaken de sterkste agglutininvorming), evenals dit voor de vorming van immuunstoffen het geval is.

De door dezen onderzoeker ingeslagen weg, agglutininen in het serum van met kapselbacteriën gevaccineerde dieren door middel der agglutinabele, kapsellooze variant aan te toonen, werd in den laatsten tijd wederom beproefd. Zoo gelukte het Julianelle (1926) op deze wijze de antigene gelijkwaardigheid der, door middel van dagelijksche overentingen in 10% homoloog immuunserum verkregen kapsellooze varianten („rough"-stammen) van een aantal

van mensch en dier afkomstige FRIEDLÄNDER-culturen, te bewijzen. Tot in hooge verdunning (1 : 10.000) waren dergelijke culturen agglutinabel en de, zoowel via de plaatcultuur als met de ééncelmethode verkregen kapsellooze varianten, bleven binnen de grenzen van het experiment absoluut constant.

Pogingen ook voor rhinoscleroombacteriën met uit de cultuur verkregen, kapsellooze varianten agglutininen aan te toonen in het serum van zieken werden door BEHAM (1912, hij heeft volgens TOENNIESSEN gewerkt met de „mutant"), BARRAUD (1923), de AREA LEAO (1924), MEISEL en MIKULASZEK (1927), PRASEK en PRICA (1928) en ELBERT en GERKES (1929) met succes uitgevoerd. PRASEK en PRICA verkregen hun kapsellooze „modificatie" van een scleroomstam (door dierpassage ten deele in den oorspronkelijken typus terug te voeren) door de inwerking der reeds eerder genoemde bacteriophaag (een omgekeerd verschijnsel dus dan d'HÉRELLE algemeen heeft opgemerkt, waar bacterieculturen door hun bijpassende bacteriophaag juist slijmigen groei gaan vertoonen). BEHAM zag, dat ook serum van ozaenapatiënten soms agglutininen voor zijn scleroomstammen bevatte en door vaccinatie konden beide titers worden opgevoerd. BARRAUD en de AREA LEAO verkregen slechts in enkele gevallen een lichte agglutinatie. De drie bovengenoemde onderzoekers-paren echter konden in het serum van een groot aantal scleroomlijders agglutininen tot in hooge verdunning (1 : 3200 : 6400) met hun kapsellooze varianten aantoonen, terwijl de aspecifieke reactie hoogstens een verdunning van het serum van 1 : 200 bereikte.

Alleen ELBERT en GERKES (1929) hebben deze methode toegepast om tot een serologische indeeling in de kapselbacteriëngroep te komen, waarbij de FRIEDLÄNDER- en ozaenabacteriën volgens hen identiek bleken te zijn en te onderscheiden van het bacterium lactis aerogenes en de scleroombacteriën. Onder deze laatsten echter vonden zij één serologisch afwijkenden stam. Evenzoo vonden ook MEISEL en MIKULASZEK (1927) enkele stammen agglutinatorisch en met de complementbindingsreactie apart staan; echter waren deze stammen geïsoleerd uit het neusslijm van gezonden en ozaenapatiënten en vertoonden ook in de cultuur verschilpunten (zie boven).

De *praecipitatiereactie* in één maand oude bouilloncultuurfiltraten werd door een aantal der bovengenoemde onderzoekers verricht, waardoor ten deele overeenstemming met de uitkomsten

van het parallelonderzoek der agglutinatie werd verkregen, echter zonder dat deze reactie voldoende aanknoopingspunten verschafte in de richting van een classificatie dezer bacteriën.

JULIANELLE (1926—'28) ging hier dieper op in, nadat hem gebleken was, dat de kapselsubstantie een zeer belangrijke rol speelde bij deze reactie. Tot in kleinigheden overeenkomend met het belangrijke onderzoek over de kapselsubstantie en de „typen"-indeeling bij de pneumococci (DOCHEZ, AVERY, HEIDELBERGER en GOEBEL, 1917) kon hij een aantal (27) FRIEDLÄNDERstammen in drie serologisch verschillende groepen onderverdeelen, voornamelijk op grond van verschillend praecipitabele stoffen in de cultuurfiltraten. Deze praecipitatie-reactie was gebonden aan de aanwezigheid der slijmvorming. Kapsellooze varianten leverden eerst na langen tijd bebroeden een zwakke praecipitatie, terwijl de „typenspecifieke" praecipitatie een kenmerk is der groeiende cultuur. Ook bevatte alleen dat serum praecipitinen voor de specifiek oplosbare kapselstoffen, hetwelk verkregen was met slijmvormende culturen; droog groeiende varianten leverden dergelijke praecipitinen niet. De tot één type behoorende stammen waren ook ten opzichte de passief beschuttende werking van het serum voor de enting bij de witte muis gelijkwaardig: de derde groep („C"-groep) echter was, hoewel kapseldrager, apathogeen, evenals alle „rough"-stammen, ook die, afgeleid van sterk pathogene „smooth"-culturen. Deze droog groeiende, zoogenaamde rough-varianten vertoonden cultureel en door dierpassage geen terugslag in het oorspronkelijk type.

De ietwat schematisch aandoende behandeling der stof vindt haar principieele bevestiging in een reeks onderzoekingen, welke de natuur der kapselstof tot onderwerp hadden. De vraag in hoeverre deze leiden kunnen tot een biologische indeeling der andere bacteriën van de groep der kapseldragers en vooral de perspectieven, die deze onderzoekingen voor de scleroombacteriën openen, rechtvaardigen in het kort hierop nader in te gaan. PALTAUF (1891) meende, dat de kapselsubstantie der FRIEDLÄNDERbacteriën een nucleoproteine was, REDTGER (1903) dacht met een glycoproteine, eventueel pseudomucine te doen te hebben; eerst TOENNIESSEN en KRAMAR (1921—'22) konden de kapselstof isoleeren van de rest van het bacterielichaam en door inverteeren bewijzen, dat men met een hoogmoleculaire koolhydraatstof (galactan) te maken had. HEIDELBERGER, GOEBEL en AVERY (1925) isoleerden nu uit het waterige extract (verkregen door in alcalische omgeving 1000 maal te be-

vriezen en te ontdooien) van een FRIEDLÄNDERstam („E''-stam afkomstig van een spontane cavia-pneumonie) twee stoffen. Door afwisselende alcoholpraecipitatie in alcalisch milieu en oplossen in water, verkregen zij een product, dat, geheel stikstof-vrij gemaakt en ingedampt, een kleine hoeveelheid wit amorph poeder opleverde. Dit poeder was moeilijk in water oplosbaar, bezat zure eigenschappen, ging geneutraliseerd gemakkelijk in oplossing, was rechtsdraaiend (α + 100°), gaf geen kleur met Lugolsche vloeistof en leverde na hydrolyse met phenylhydrazine waarschijnlijk glucosazon. Alleen uit de bekapselde bacteriën was een dergelijk product te verkrijgen. De andere stof was een uit een kapsellooze „mutant'' van den stam te isoleeren nucleoproteine, dat het minst gedenatureerd door azijnzuur uit het waterige extract kon worden neergeslagen. Het bleek, dat het koolhydraat tot in hooge verdunning door een homoloog serum werd gepraecipiteerd (MUELLER, TOMCZICK, SMITH en LITARCZEK, 1925) en tevens door het serum van het type pneumococcus II (DOCHEZ, AVERY en GOEBEL, 1925), terwijl het physico-chemisch zeer na verwant was aan de uit dit type te verkrijgen koolhydraat (praecipitabel in lagere verdunning; te scheiden door adsorptie; met bariumhydroxyde en neutraal loodacetaat gaf het een neerslag, wat het type pneumococcus II-koolhydraat niet doet). We hebben hier dus te maken met een bijna gelijkwaardig stofwisselingsprodukt van in wezen zeer verschillende bacteriesoorten en tevens blijkt in tegenstelling met de onderzoekingen van TOENNIESSEN, (1921) dat de kapselsubstantie in zekeren zin mede drager van specifieke eigenschappen dezer bacteriën is. Het gelukte BLAKE, (1916) deze specifiek oplosbare stof in stijgende hoeveelheid in urine en bloed aan te toonen gedurende een actieve FRIEDLÄNDERbacteriën-infectie bij een patiënt, zonder dat agglutininen aanwezig waren, even als DOCHEZ en AVERY (1917) bij een zwaar zieke pneumococcus pneumoniepatiënt het typenspecifieke koolhydraat in de lichaamsvochten door praecipitatie konden aantoonen. Alleen de aan de bacteriën gebonden kapselsubstantie bezit antigene eigenschappen; in gedissocieerden opgelosten toestand ingespoten verwekt het geen antiserum. Wij hebben hierbij dus met het verschijnsel van FORSSMANN te doen.

Wat het nucleoproteine aangaat, dit bezat min of meer de specifieke antigene eigenschappen der kapsellooze varianten. Het antiserum hiermee verkregen agglutineerde alle „rough''-stammen ongeveer even hoog, maar naar mate het antigeen meer gedenatureerd

was, bleek het serum ook ander bacteriënproteine (coli-, aerogenes-, granuloombacteriën-proteine) te praecipiteeren. Slechts terloops is JULIANELLE er toe gekomen, andere Klebsielleae een soortgelijk onderzoek te doen ondergaan. Twee aerogenes- en twee granuloomculturen waren op geen manier in de genoemde typenindeeling onder te brengen. De op de wijze van PORGES ontkapselde granuloombacteriën werden door een, met een kapsellooze variant gemaakt, anti-FRIEDLÄNDER-serum, slechts laag geagglutineerd. Het door TOMCZICK (1927) geisoleerde koolhydraat van een aerogenestam gaf met geen enkel FRIEDLÄNDER-specifiek serum praecipitatie. EDWARDS (1929) verdedigt echter de serologische identiteit van het bacterium lactis aerogenes (veterinaire-stammen en stammen uit de buitenwereld geïsoleerd) met één der typen FRIENDLÄNDERbacteriën (type- „B" volgens JULIANELLE, d.i. de „E"-stam van HEIDELBERGER; het bij den mensch weinig gevonden type, meer frequent voorkomend bij lagere dieren).

Voor de scleroombacteriën zijn dergelijke onderzoekingen alleszins de moeite waard, echter nog niet voldoende verricht. MIKULASZEK (1929) heeft een schakel in den gedachtengang overgeslagen en, uitgaande van de biologische gelijkwaardigheid met de FRIEDLÄNDERbacteriën, door middel derzelfde techniek als boven door de Amerikaansche onderzoekers werd aangegeven, de specifiek oplosbare stof van een slijmig-groeienden scleroomstam geïsoleerd. Agarculturen werden geëmulgeerd in aqua dest., in de autoclaaf een half uur bij 114° geplaatst, daarna 24 uur met trypsine bij 37° geproteolyseerd, waarna werd aangezuurd met azijnzuur om het eiwit te sedimenteeren. Het filtraat was nu in eens stikstofvrij en de specifiek oplosbare stof kon door een dubbel volume alcohol worden neergeslagen; een reiniging geschiedde door weer oplossen in water, alkalisch maken en weer praecipiteeren met alcohol en het verwijderen der anorganische bestanddeelen door dialyseeren door een dierlijke membraan. Om de lipoïden te verwijderen, werd lang gekookt en daarna opnieuw gesedimenteerd. De stof was een wit amorph poeder, onoplosbaar in alcohol en aether, met licht zure eigenschappen, rechtsdraaiend ($\alpha = +35°$), stikstof-vrij, door ammoniumsulfaat te praecipiteeren, met Lugolsche vloeistof bruinkleuring gevend als glycogeen, geen reductie met FEHLING'S vloeistof vertoonend; maar na hydrolyse met 2% zoutzuur gedurende 4 uur bij 100°, bleken colorimetrisch 42½ % reductiestoffen, in glucose-waarde uitgedrukt, aantoonbaar. De opge-

loste stof werd tot in een verdunning van 1 : 1600.000 nog gepraecipiteerd door homoloog konijnenserum (lage verdunning werkte remmend op deze reactie). Andere, heterologe sera uit de groep der kapselbacteriën gaven met deze stof geen praecipitatie. De complementbindingsreactie, uitgevoerd met het patiëntenserum en deze specifiek oplosbare stof als antigeen, viel positief uit, de praecipitatie met dit serum echter negatief. Ingespoten, ook tegelijk met paardenserum, verwekte deze stof bij het konijn geen antistoffen.

Wij zien dus dat er, wat de scleroombacteriën betreft, verschillen bestaan in de praecipitatie-reactie der specifiek oplosbare stof door verschillende Klebsielleae-sera; echter behoeft deze korte mededeeling haar bevestiging in een meer vergelijkend onderzoek naar de natuur der kapselstof der verschillende bacteriesoorten uit deze groep. Het is wel mogelijk, dat ook de scleroombacteriën, wat de natuur der kapselstof betreft, in meerdere serologische groepen zijn onder te verdeelen, misschien wel gekenmerkt door een gelijkwaardigheid met één der typen-specifieke koolhydraatstoffen van FRIEDLÄNDER-, ozaena- of aerogenes-bacteriën, of met één der pneumococci-koolhydraten.

Als laatste in de rij der serologische reacties blijft de *complementbinding*, welke door BERTARELLI (1906) het eerst ook bij kapselbacteriën uitvoerbaar bevonden werd. In den beginne scheen evenwel ook hiermee ter onderscheiding van de verschillende soorten in deze groep weinig aan te vangen. BALLNER en REIBMAYER (1908) konden met de complementfixatie noch onderling, noch tegenover andere bacteriën (staphylococcen) voldoende verschilpunten ontdekken en NAGY (1912) en FITZGERALD (1914) verklaarden de reactie voor de differentiëele bacteriologische diagnostiek onbruikbaar. Later vooral echter bleek, waar men hier minder hinder ondervond van de bekapseling dezer bacteriën, dat de complement-bindingsreactie een goede serologische methode is om, althans de scleroombacteriën, juist af te grenzen. Het gelukte GOLDZIEHER en NEUBER (1909) het eerst de reactie van BORDET-GENGOU met het serum van scleroomlijders te verrichten, waar dit te voren met sera van geïmmuniseerde dieren onmogelijk was gebleken en zij meenden aan deze reactie een voldoende hooge mate van specificiteit te mogen toeschrijven. De methodiek der oorspronkelijke reactie van VON WASSERMANN werd gevolgd, met als antigeen een waterig extract of een emulsie van bij 60° gedoode scleroom-

bacteriën, zonder dat hiervan een noemenswaardige eigen-binding uitging. Op grooter schaal aangewend (Brault en Masselot, 1910; Galli-Valerio, 1910; Babes en Vasiliu, 1911; Kordatowa, 1925; Tomasek, 1924—'27; Quast, 1926; Meisel en Mikulaszek, 1927; Prasek en Prica, 1928, deze gebruikten als antigeen, een door urease opgeloste bacterie-emulsie en bevonden dit zeer gevoelig) stuitte men in zeldzame gevallen wel eens op zwakke binding ook met ander antigeen (voornamelijk ozaena-), en soms bleef de reactie bij klinisch duidelijke gevallen negatief. Kabelik (1925) meent deze afwijkingen te moeten toeschrijven aan een niet voldoende uittitratie van het antigeen; maar evengoed is mogelijk dat, waar men zoo dikwijls tevens ozeana naast rhinoscleroom aantreft, deze onregelmatigheden aan een dubbel-infectie zijn toe te schrijven.

Het epidemiologisch onderzoek in Wit-Rusland (Elbert, Feldmann en Gerkes, 1927) heeft bewezen, dat deze reactie volkomen betrouwbare uitkomsten biedt ter herkenning der ziekte. Op groote schaal aangewend, bleek binding met ander antigeen, vele malen beproefd, steeds negatief uit te vallen; een positieve reactie van von Wassermann is van geen invloed op het verloop der reactie. De reeds eerder besproken wijze, waarop deze onderzoekers het bacterium van von Frisch scherp formuleeren, bleek een goede waarborg voor het positief uitvallen der complementbinding; alle andere, cultureel afwijkende, stammen vertoonden geen complementfixatie. Wij mogen aannemen, waar deze reactie door vele onderzoekers onafhankelijk als diagnosticum geprezen wordt, dat zij naast de hier moeilijk uitvoerbare agglutinatiereactie als middel, de antigene structuur der scleroombacteriën te preciseeren, haar waarde heeft.

Resumeerende komen wij tot de slotsom, dat uit de literatuur, in tegenstelling met sommige opvattingen, blijkt, dat de bacteriën van von Frisch, met zorg gekweekt uit het aangedane weefsel, cultureel en serologisch een scherp af te grenzen eenheid zijn, zonder meer individueele verschilpunten dan andere specifiek pathogene microörganismen te vertoonen en met kenmerkende, constante eigenschappen, die haar van de andere kapselbacteriën onderscheiden, welke veel meer een groep van min of meer overeenkomende bacteriënsoorten vormen, waarin een grotere mate van varieeren valt op te merken. Dit alles pleit voor de oorzakelijke beteekenis

der scleroombacteriën als de directe verwekkers dezer ziekte.

De groep der FRIEDLÄNDERbacteriën sensu strictiori, die het meest onderzocht is, blijkt te bestaan uit een aantal cultureel en serologisch verschillende soorten; naast weinig diepgaande individueele variaties der stammen, bestaat daar ook een wijder devieerende variabiliteit, die een groot aantal afwijkende, ten deele min of meer gefixeerde, kenmerken oplevert. Hierdoor bestaat de mogelijkheid, dat FRIEDLÄNDER-bacteriën eigenschappen van typische scleroombacteriën kunnen vertoonen, zonder hiermee in andere kenmerken overeen te komen (b.v. geen gasvorming uit de suikers: een stam van JULIANELLE, 1923, of verlies der lactosevergisting: 11 stammen van COULTER, 1917). De groote groep der pneumobacteriën kunnen, uit hoofde van hun veranderlijkheid, dus individuën herbergen, die in eenig opzicht aan scleroomstaafjes herinneren. De scleroombacteriën echter, een, in het enge keurslijf van een menschelijk pathogeen microörganisme gedwongen, afzonderlijk geraakte soort van kapselbacterie bezit daarom op andere basis gebouwde eigenschappen, dan zulk een toevallig geaberreerde pneumobacterie. Hierbij in aanmerking genomen het feit, dat vele onderzoekers de afzonderlijke plaats der VON FRISCHsche bacteriën betwijfelen, omdat zij de herkomst van de culturen niet aan een voldoende kritiek onderwierpen, kan men zich gemakkelijk verklaren, hoe een chaos van opgaven in de literatuur kan zijn overgegaan, en hoe tot in den laatsten tijd een soortelijke zelfstandigheid der scleroombacteriën min of meer ontkend wordt en een hooge mate van scepsis aangaande hun oorzakelijke beteekenis heerscht. Wat de antigene structuur betreft, moet men in het oog houden dat, behalve om bovenstaande redenen, ook door de gevolgde methodiek vooral de oudere gegevens hieromtrent geen absolute waarde bezitten. Immers, waar het gold een duidelijk in getal en maat uit te drukken reactie als de agglutinatie, werd steeds gebruik gemaakt van min on meer gedenatureerd antigeen, waardoor begrijpelijkerwijze een onderscheiding van naverwante microörganismen mislukken moest (gedenatureerd bacterieproteine verliest haar specifieke antigene eigenschappen). De reactie van BORDET-GENGOU, zonder een voorafgaande desintegratie van het antigeen verricht, leverde, wat betreft de serologische onderscheiding der Klebsielleae, al dadelijk een juisteren maatstaf, als ook een zekere mate van steun voor de aetiologische beteekenis der scleroomstaafjes! Intusschen ligt de waarschijnlijkheid voor de hand dat,

zooals boven reeds is aangeroerd, ook de scleroombacteriën verschillend geconfigureerde kapselsubstanties bezitten. Ter beantwoording ligt de vraag: zijn morphologisch en cultureel gelijkwaardige scleroomstammen ook antigeen, wat betreft het bacteriënlichaam, aan elkaar gelijk en van de andere soorten kapselbacteriën te onderscheiden en zoo ja, bestaan in deze groep een door praecipitatie aan te toonen gelijkvormigheid der kapselsubstantie, te onderscheiden van de verschillende kapselstoffen der andere soorten, of bezitten verschillende scleroomstammen verschillend gevormde kapselsubstanties, eventueel identiek met dergelijke stoffen van andere bacteriën te isoleeren? Tenslotte zou de oplossing dezer kwesties de onregelmatigheden, bij de serologische reacties verkregen, eventueel kunnen verklaren.

IV. Dierexperimenten.

Welke rol speelt de, door bacteriologische onderzoekingsmethoden scherp te definiëeren, „kapselbacterie van het rhinoscleroom" bij het ontstaan dezer ziekte? Het is epidemiologisch komen vast te staan, dat het rhinoscleroom het minst gewrongen is te rangschikken onder de chronische infectieziekten. Cultureel zijn in alle goed onderzochte gevallen zonder uitzondering deze kapselbacteriën gemakkelijk te isoleeren en de eenige, in de diepte van het zieke weefsel aan te toonen microben (alleen Babes, 1913, vond in twee van acht gevallen geen von Frischsche bacteriën en latere onderzoekers konden in oude likteekenachtige processen soms geen scleroomstaafjes vinden). Andere vondsten (staphylococcen: o.a. Paltauf, 1891 en Dittrich, 1889) behooren in het gebied der verontreinigingen of der secundaire infecties thuis. (Takeuchi, 1922, vond in met Giemsa gekleurde coupes vormsels, welke hij voor spirochaeten hield(?)) Behalve in het zieke weefsel en het neusslijm van scleroomlijders en misschien een enkele maal bij familieleden van scleroomzieken in het neusslijm, is het voorkomen van scleroombacteriën niet met zekerheid aangetoond. Nauwkeurig na-onderzoek (Del Rio, 1909; Babes, 1913; Chavarria en Nauck, 1929, e.a.) heeft uitgemaakt, dat bij een, onder invloed van therapeutische maatregelen tot stand gekomen, restitutio secundam pathaloog-anatomisch en cultureel in het weefsel geen bacteriën meer aantoonbaar waren. Het aanwezig zijn van specifieke antistoffen in het serum der zieken (welke men evenzoo bij genezen

processen soms zag verdwijnen (GOLDZIEHER en NEUBER, 1909, BABES, 1913, e.a.), het, hoewel zeldzaam, voorkomen der bacteriën in de regionaire klieren, het voorkomen van een door een soortgelijk microörganisme veroorzaakte granuloomwoekering, soms met metastaseering en een naar waarschijnlijkheid soortgelijke beïnvloeding der beide ziekten door het tartarus emeticus, zijn momenten, die ieder voor zich eenig argument ten gunste der veronderstelling van de aetiologische beteekenis dezer bacteriën bevatten. In vele opzichten ligt het vraagstuk van de oorzakelijke beteekenis der scleroombacteriën ongeveer als bij de lepra, waar ten slotte heden ten dage niemand meer twijfelt aan de aetiologische beteekenis der bacteriën van HANSEN.

Echter zou men gaarne het derde postulaat van KOCH bewaarheid zien: de experimenteele verwekking der ziekte door enting met cultuurmateriaal. Bij den mensch is een dergelijke proefneming niet gelukt. Niet in de hoop, het bewijs te kunnen leveren, dat men met typisch soort-pathogene bacteriën te doen had, verrichtte DE SIMONI (1899) enkele malen entingen met cultuur op het gearrodeerde neusslijmvlies van lijders aan tuberculose, zonder resultaat. RONA (1899) entte bij een zijner gevallen weefsel van de ontstoken eigen klieren aan den kaakhoek in de rechteroorlel eveneens zonder effect. Andere onderzoekers hebben zich niet gewaagd aan dit experiment, zoodat door enting met cultuur het veroorzaken van een scleromateuse afwijking bij den mensch als niet nader bestudeerd mag worden beschouwd en zeker niet voor onmogelijk mag worden gehouden.

Entingen bij proefdieren verricht zijn legio; het is hierbij van belang, zoolang wij niet volkomen overtuigd zijn, dat de bacteriën van het rhinoscleroom de uitsluitende verwekkers der ziekte zijn, ter beoordeeling der resultaten onderscheid te maken tusschen infecties met versch weefsel, met de versche cultuur, of met de reeds langeren tijd geleden geïsoleerde bacteriën. Het blijkt n.l. dat soms juist de met weefsel geënte dieren in enkele gevallen een op scleroom gelijkende afwijking gingen vertoonen. Ook heeft men in gevallen van klierzwelling bij scleroom de bacteriën, maar zonder de typische weefselafwijkingen, daarin kunnen terugvinden, zoodat de mogelijkheid overblijft, dat naast de bacteriën nog een andere factor aanwezig moet zijn om een typisch scleroom tot stand te doen komen. (SNIJDERS, 1925).

VON FRISCH (1882) bracht, behalve het weefselsap en versch

geëxcideerde weefselstukjes, ook zijn eerst geïsoleerde reinculturen onder het neusslijmvlies van honden, konijnen en caviae, zonder dat zich op den duur typische veranderingen lieten waarnemen. Entproeven door PALTAUF en EISELSBERG (1886—'92) in navolging van VON FRISCH verricht bij caviae, konijnen en grauwe muizen, werden steeds beoordeeld naast contrôleproeven, verricht op dezelfde wijze met het bacterium pneumoniae FRIEDLÄNDER, waarbij bleek, dat subcutaan (in huidtaschjes van den neus en snuit) submuqueus, intraperitoneaal en intrapleuraal, beide bacteriesoorten dezelfde „banale" ontstekingsverschijnselen veroorzaakten, behalve dat het bacterium pneumoniae FRIEDLÄNDER veel virulenter was voor muis en cavia, terwijl het konijn meer of minder refractair bleek. Er werden geen histologisch typische afwijkingen bij deze proefdieren ontdekt. WOLKOWITSCH (1889) verrichtte met een aantal reinculturen dezelfde proevenreeksen zonder eenig nieuw gezichtspunt te kunnen openen.

Tegelijkertijd echter deelt STEPANOW (1888) mede, typisch rhinoscleroomweefsel bij het dier met de bacteriën van VON FRISCH te weeg te hebben gebracht. Hij verrichtte zijn proeven op de elegante wijze der enting van de voorste oogkamer bij caviae (een moeilijk te analyseeren weefsel voor specifieke ontstekingsverschijnselen!); 64 oogen werden geënt, ten deele (4 maal) met weefselstukjes, ten deele met pas geïsoleerde gelatine-culturen (3e, 10e en 12e generatie). Driekwart der oogen vertoonden een korte voorbijgaande troebeling der cornea (2 à 5 dagen) en 15 oogen raakten ontstoken, waarvan 8 met menginfectie (staphylococcen en streptococcen). De zeven overgebleven oogjes werden vervolgd en vertoonden na één à twee maanden òf panophthalmie, òf een door niets zich onderscheidend likteekenweefsel. Slechts bij één der 64 oogen (met cultuur van de 10e generatie geënt) werden na drie maanden op de iris enkele knobbeltjes gevonden, die inderdaad histologisch aan scleroom herinnerden (plasmacellen, bacteriënhoopjes en macrophagen met bacteriën). Entingen bij katten, konijnen, caviae en varkens subcutaan, leverden geen resultaat op.

PAWLOWSKY (1890) meent reeds na 48 uur door subcutane inspuiting van een bacteriënemulsie bij caviae en konijnen „specifieke" veranderingen in nier en milt te hebben waargenomen(?).

Naast een aantal tevergeefsche pogingen (BRAULT en MASSELOT, 1910; GALLI-VALERIO, 1911, merkwaardigerwijze breekt hij naar aanleiding van zijn negatieve entproeven een lans voor de speci-

ficiteit van de VON FRISCHsche bacteriën; STREIT, 1904, hij verkreeg pneumoniën met veel mononucleaire cellen bij katten door scleroomculturen per tracheotomie op het slijmvlies te brengen; PASSINI, 1910; STANZIALE, 1914, e.a.) is enkele malen een positief uitgevallen entscleroom beschreven door KRAUS, URECHNA en POPOLITZA, NIJFELDT en kortelings door SERCER.

Nadat KRAUS (1907) geen resultaat door enting bij ratten, caviae en konijnen verkreeg, wreef hij de gescarifiseerde rughuid van witte muisjes in met versch geïsoleerde culturen en nam reeds na 9 dagen het optreden van kleine knobbeltjes in de huid waar, die in een paar weken weer spontaan verdwenen. Het microscopisch beeld bezat, naast de gewone elementen der subacute ontsteking, scleroomkenmerken (de praeparaten werden ook door MARSCHALKO voor scleroomachtig gehouden). In één geval werd een gelijk uitziende longmetastase gevonden. (Later zag KRAUS min of meer dezelfde histologische veranderingen optreden, door op gelijke wijze te enten met FRIEDLÄNDERculturen). In 1924 bevestigde hij nogmaals zijn bevindingen in een nieuwe serie experimenten bij de witte muis en meende, door met de cultuur van de VON FRISCHsche bacteriën uit de afwijking bij de eene muis, bij andere muizen weer een op scleroom gelijkend huidinfiltraat te verwekken, den „ring van KOCH" hiermee gesloten te hebben.

URECHNA en POPOLITZA (1923) hebben drie konijnen subduraal (de embryonaal gelijke affiniteit van het weefsel van huid en centraalzenuwstelsel was hen door gelukte enting met favus en trichophytie gebleken) een weefselemulsie van rhinoscleroom ingespoten (10 cM^3?), waarbij in één geval na een maand een hersenhaard werd gevonden, gelijkend op een gumma, bestaande uit een plasmacelinfiltraat rondom een hoopje bacteriënhoudende macrophagen. (Ook in dit weefsel is de beoordeeling van karakteristica van een specifieke ontsteking moeilijk). SERCER en PODVINEC (1929) hebben deze proeven overgedaan, echter met negatief resultaat.

NIJFELDT (1925) entte 25 caviae subcutaan met een mengsel van een reincultuur van scleroombacteriën en infusorienaarde. In 10 gevallen ontstonden in één maand infiltraten in de huid, die microscopisch op menschelijk scleroom geleken (de infusorienaarde was toen niet meer aantoonbaar?) en die daarna weer geleidelijk verdwenen zonder sporen achter te laten.

SERCER (1928) verkreeg door 50 witte muizen intracutaan te enten (omdat volgens hem het scleroom aan de oppervlakte van huid

of slijmvliezen begint) door inwrijven van de reincultuur op de gescarifiseerde huid, gecombineerd met een oppervlakkige subcutane injectie van een emulsie der bacteriën, in één geval een snel doodelijk verloopende tracheobronchitis met pneumonische haardjes. Bij nader microscopisch onderzoek bleek te bestaan een peritracheitis, respectievelijk bronchitis (en bronchiolitis). Het ontstoken weefsel bestond nagenoeg uitsluitend uit plasmacellen met een groot aantal macrophagen met bacteriën, welke naar hij meent, volkomen gelijken op de cellen van MIKULICZ (de vette, gedegenereerde alveolairepitheliën liggen buiten de infiltraten). Deze localisatie wijst z.i. op een electieve pathogeniteit der scleroombacteriën voor den tractus respiratorius; het macroscopisch beeld der gestenoseerde voorste luchtwegen lijkt op het primair laryngo-tracheaal scleroom bij den mensch. De beschrijving der MIKULICZsche cellen, als ontstaan uit histiocyten door sterke zwelling van het protoplasma, dat een schuinig gebouwde structuur vertoont, met vele vacuolen vol bacteriën en een geschrompelde kern met uitloopers, herinnert inderdaad zeer aan de beelden der MIKULICZsche cellen van menschelijke herkomst, evenals zijn afbeeldingen. In een aantal andere gevallen werden in 36 % dezelfde afwijkingen in de huid, als door KRAUS beschreven, gevonden (merkwaardig is, wat uit deze proevenreeksen bleek, dat een zonder gevolg geente muis voor een volgende enting gevoeliger bleek te zijn: sensibilisatie?).

Ieder dezer „positief" uitgevallen onderzoekingen spreekt voor zichzelf. Het blijkt, dat in zekere mate het patholoog-anatomisch beeld van het scleroom op rekening der bacteriën te stellen is en voor zoover men bij ontstekingsprocessen inderdaad van specificiteit der histologische reactie mag spreken, is bij de muis soms een op scleroom gelijkende infiltratie door enting inderdaad verkregen. Echter zijn zonder meer elk dezer entinfecties niet vergelijkbaar met de typisch gelocaliseerde ziekte bij den mensch. Om een dergelijke infectie na te bootsen heeft men ook apen in den neus cultuur ingewreven, echter zonder succes. (BRAULT en MASSELOT, 1910, bij een macacus cynomolgus; PASSINI, 1920, bij sphinx-bavianen; SNIJDERS, 1925, entte met versche weefselstukjes van een zijner gevallen (II) o.a. een gibbon en een macacus cynomolgus in den neus, welke stukjes mooi ingenazen, eveneens zonder verder resultaat, waarnemingsduur 1 jaar).

Het blijkt dus, dat een volkomen gelijkwaardig entscleroom bij

dieren nog niet is verkregen; maar ook met choleravibrionen is een typische cholera-aanval bij onze proefdieren niet te verwekken, zoodat al deze waarnemingen maar een relatieve waarde bezitten en niet absoluut behoeven te pleiten tegen een oorzakelijke beteekenis van de bacteriën van VON FRISCH.

In welke verhouding deze bacteriën tot het aangedane weefsel staan is moeilijk voor te stellen. Tientallen jaren nauwelijks van aspect veranderend neusscleroom herbergt, schijnbaar inactief, een groot aantal bacteriën, welke buiten het lichaam een enorme groeitendentie blijken te bezitten, zoodat de cultuur uit het weefsel in het algemeen buitengewoon gemakkelijk te verkrijgen is. We kennen eigenlijk geen infectie, waarbij het evenwicht tusschen de groeiremmende eigenschappen van het aangedane lichaam en de invasieve kracht der bacteriën zoo volkomen is uitgebalanceerd, in aanmerking genomen de buitengemeen snelle en gemakkelijke vermenigvuldiging in vitro.

V. UBIQUITAIR VOORKOMEN.

Ons rest de beantwoording der vraag, zijn typische rhinoscleroombacteriën min of meer ubiquitair. Uit het voorafgaande is af te leiden, dat een onderzoek in deze richting zeer wel mogelijk is, maar dat men hierbij in de eerste plaats moet uitgaan van de idee der absolute specificiteit. Een leerzaam voorbeeld, verwarrend en gaarne geciteerd, levert in dit opzicht een onderzoek van DE SIMONI (1899), die bij 58 menschen 7 maal, naar hij meende, VON FRISCHsche bacteriën in den neus vond (3 maal bij ozaena van 32 ozaenagevallen en 4 maal bij chronische rhinitis), benevens 2 maal bij 18 dieren (konijn en hond). De beschrijving der verkregen culturen laat geen zekere conclusie toe, welke bacteriesoorten hij voor had (geen omzetting der suikers, voor dieren apathogeen, verlies van de kapsel in de cultuur); in ieder geval kan men wel zeggen, dat het geen scleroombacteriën geweest zijn.

Eveneens met de onderzoekingen der laatste jaren in strijd, is het pleidooi voor de identiteit van scleroom-bacteriën en FRIEDLÄNDER-respect. ozaena-bacteriën, door GALLI-VALERIO (1911). Deze onderzoeker meende, dat het scleroomstaafje een, onder invloed van bepaalde factoren „die ons ontgaan", in haar virulentie gemodificeerde pneumobacterie is, welke modificatie speciaal tot stand komt, wanneer pneumobacteriën een, door familiaire praedispositie, hiervoor gepraeformeerd terrein vinden. Zijn FRIED-

LÄNDERbacteriën eenmaal in deze richting gemodificeerd, dan zouden zij volgens hem de neiging, rhinoscleroom te veroorzaken, behouden. Hij stelt zich dus voor dat eigenlijk ieder oogenblik, onder bepaalde omstandigheden, FRIEDLÄNDERbacteriën het rhinoscleroomkarakter zouden kunnen aannemen, wat dus iets geheel anders is, dan de veronderstelling, dat misschien phylogenetisch FRIEDLÄNDERbacteriën en rhinoscleroombacteriën op een gemeenschappelijken stamvorm terug te brengen zijn.

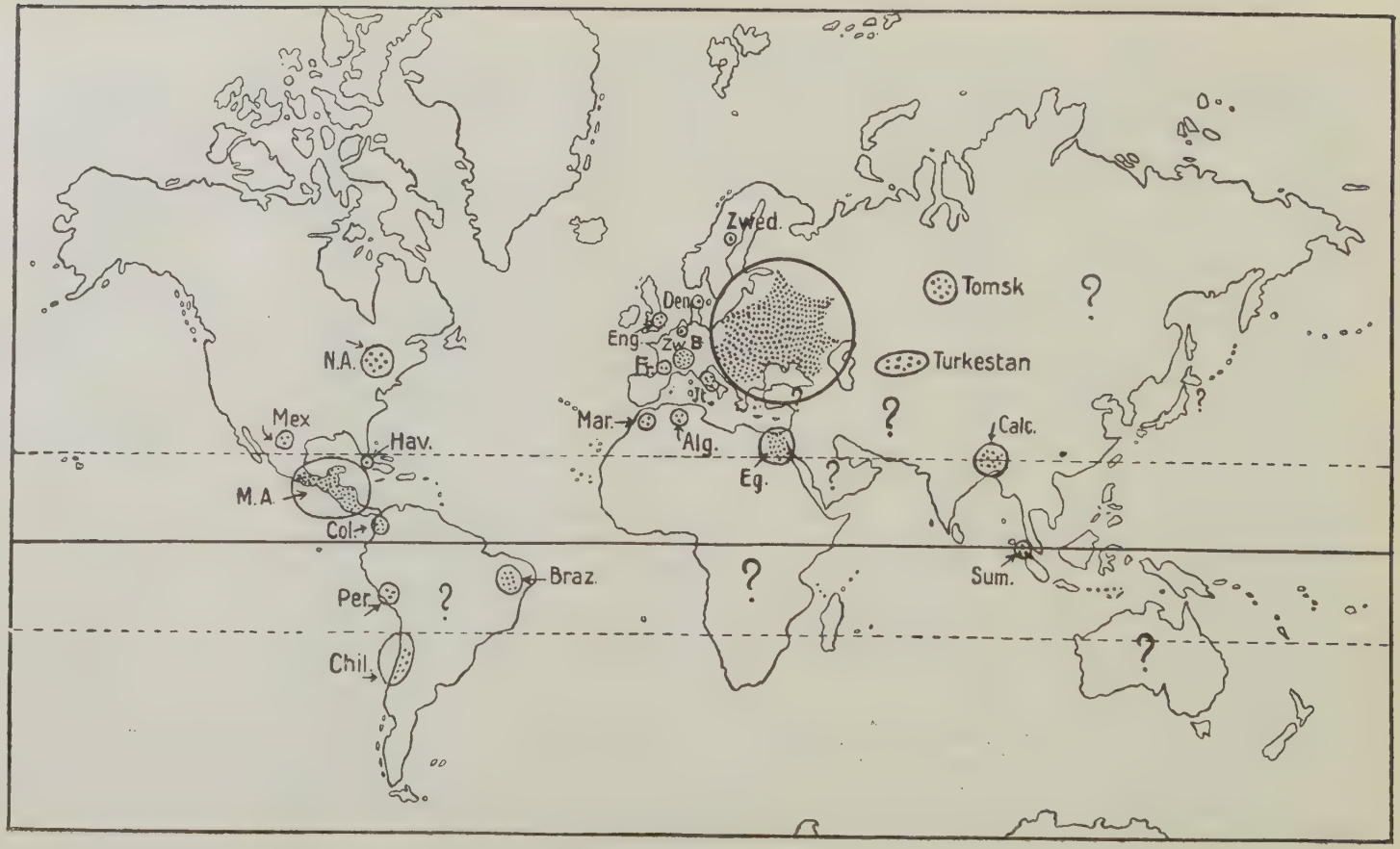
Met de huidige kennis omtrent het rhinoscleroomstaafje verrichtte onderzoekingen over de ubiquiteit (FELDMANN en GERKES 1927) pleiten tegen een saprophytisch bestaan van deze bacteriën bij den mensch. Noch cultureel uit het neusslijmvlies, noch serologisch (complementbinding) konden in een dichten infectiehaard (Minsk) typische scleroombacteriën of hun amboceptoren worden aangetoond, zonder dat pathologische, voor scleroom kenmerkende, afwijkingen aanwezig waren. Wel viel op te merken, dat dikwijls het, reeds door WOLKOWITSCH (1889) en (PALTAUF (1891) beschreven, soms langdurige catarrhale voorstadium gepaard ging met slijmvliesatrophie (ozaena?). WIRABOFF (1929) heeft een onderzoek naar het verband tusschen scleroom en ozaena ingesteld, waaruit volgens hem bleek, dat 12% der onderzochte ozaenalijders (57) uit een klein gebied waar het scleroom endemisch heerscht: Chaikow een positieve complementbindingsreactie van hun serum vertoonden met scleroomculturen en omgekeerd in 25 % de, van het neusslijmvlies dezer menschen gekweekte, kapselbacteriën met serum van typische scleroompatiënten, afkomstig uit ditzelfde gebied, positieve complementfixatie gaven. Slechts twee maal waren beide verschijnselen gelijktijdig aanwezig, zoodat WIRABOFF besluit tot het aannemen van scleroombacteriëndragers speciaal onder ozaenazieken. Deze onderzoekingen zijn voor kritiek vatbaar, daar naar waarschijnlijkheid, noch met éénwaardige sera, (sera van scleroompatiënten, in het bijzonder van scleroompatiënten uit een omgeving van menschen, waar ozaena blijkbaar zoo uitgebreid voorkomt, kunnen ook amboceptoren voor de bacterie van ABEL bevatten) noch met zuivere scleroomstammen werd gewerkt (waarvan WIRABOFF de cultureele zelfstandigheid niet aanvaardt). PRASEK en PRICA (1928) konden op dezelfde wijze in één gezin, waarin drie leden scleroomlijders waren, bij drie andere leden, die lijdende waren aan een rhinopharyngitis sicca, en bij één gezonde (?), complementbinding van het serum met echte

scleroombacteriën vaststellen. Deze onderzoekers nemen daarom aan, dat het scleroom somtijds langen tijd voorafgegaan wordt door „ozaena". Wanneer dan het scleroom begint in dergelijke gevallen, is natuurlijk moeilijk te zeggen.

Bacillendragers schijnen in ieder geval dus alleen maar in zwaar scleromateus besmette omgeving voor te komen en dan nog voornamelijk onder menschen met chronisch veranderde slijmvliezen en waarschijnlijk in den vorm van latente infecties. Het algemeen verbreid voorkomen van rhinoscleroombacteriën in de ademhalingswegen van gezonden is zeker nog niet bewezen en lijkt weinig waarschijnlijk.

Het is met de scleroominfectie wellicht zoo, dat een langdurig telkens herhaalde en massale contactinfectie (familie) ten slotte een patiënt overgevoelig kan maken (vergelijk de proeven van Sercer, 1928, bij de muis). Van het moment der eerste besmetting, tot het moment dat zich de ziekte openbaart, kan waarschijnlijk een lange tijd verloopen (als een lang latent stadium of als „formes frustes" der ziekte, waarbij deze patiënten voor de verbreiding waarschijnlijk een belangrijke rol spelen) en kunnen scleroombacteriën in de luchtwegen gevonden worden.

Misschien is de symbiose van ozaena- en scleroombacteriën voor het uitbreken van het scleroom een begunstigend moment (Lasagna, 1927). In ieder geval is een klinische onderscheiding van scleroom en ozaena, zooals door Loewenberg is uitgedrukt als „maladie hypertrofiante" en „maladie essentiellement atrofiante" zeker juist en lijkt het ons inziens onwaarschijnlijk, dat scleroombacteriën alléén een rhinitis atroficans zouden kunnen veroorzaken. Een systematisch onderzoek naar het voorkomen van kapselbacteriën in de ademhalingswegen van menschen uit verschillende, met zorg gekozen, bevolkingsgroepen en het determineeren van deze bacteriën met alle ten dienste staande middelen der recente wetenschap is, ter verkrijging van een inzicht in de pathogenese der slijmvliesaandoeningen van de bovenste luchtwegen, van het grootste belang.



Rhinoscleroomhaarden.

HOOFDSTUK III.

EPIDEMIOLOGIE.

„Hier ist eine Erkrankung, deren Existenz leider vielen unbekannt ist; doch wird sie mit jedem Jahre öfter angetroffen."
(Prof. Simanowsky, Kiew, cit. Putschkowsky, 1928)

I.

Wat bij de studie van de epidemiologie van het rhinoscleroom in de eerste plaats treft, is het haardsgewijs optreden dezer ziekte, zooals bij lepra en granuloma venereum, iets wat het best overeenkomt met de opvatting als infectieziekte. Deze haarden zijn, meer dan men over het algemeen aanneemt, over de geheele wereld verspreid gelegen. De oudste, grootste en meest bekende haard in Oost-Europa bestaat uit een conglomeraat van vele kleinere, dichtgezaaide haardjes, die in de laatste 20 jaar hoe langer hoe beter bekend zijn geworden en een opmerkelijke uitbreiding vertoonen, hetgeen voor een deel zeker wel het gevolg is van het feit, dat men er veel meer aandacht aan is gaan besteden. Hetzelfde geldt in mindere mate voor de, niet duidelijk in ethnographisch of topographisch verband staande, grootere en kleinere haarden elders.

Een tweede opmerkelijk feit is het veelvuldig voorkomen in endemisch geïnfecteerde gebieden, van meerdere gevallen in één familie, wat een interessant licht werpt op de verbreidingsmodus dezer ziekte.

Ten derde is de graag geciteerde raspraedispositie (Semieten en Slaven) als zoodanig onjuist; voorkeur voor een bepaald ras schijnt veel meer te berusten op uitwendige omstandigheden, als levensvoorwaarden, gewoonten en hygiëne.

Het scleroom blijkt in de overgroote meerderheid der gevallen een ziekte te zijn van den aan den zelfkant der beschaving levenden mensch.

II. Scleroomhaarden.

Allereerst beschouwen we den grooten haard in Oost-Europa. Deze omvat in het Oosten: West-, Centraal- en Zuid-Rusland, van Petersburg tot de Zwarte Zee en geheel oostelijk tot de Noord-Kaukasus; in het Noord-Westen: Polen en Galicië, Oost- en West-Pruisen en Silezië; in het Zuiden: de landen langs de beide oevers van den Donau, Tsechoslowakije, Oostenrijk-Hongarije en Stiermarken, Joegoslavie, Roemenië en Besarabië en misschien geheel in het Zuiden ook de overige Balkan.

De uitbreiding van dezen haard heeft op min of meer radiaire wijze plaats gehad, met als centrum Polen, de Oekraine, Galicië en Bohemen. Wolkowitsch verzamelde in 1889 de tot dien tijd bekende gevallen, tezamen 86, waaronder 23 van Alvarez afkomstig uit Centraal-Amerika. De herkomst van de overige gevallen geeft een inzicht, waar de ziekte oorspronkelijk voornamelijk voorkwam en van waaruit men zich de uitbreiding hoofdzakelijk heeft te denken: in Oostenrijk-Hongarije (speciaal Bohemen, Galicië en Oostelijk-Hongarije) 32 gevallen, in Rusland (Wit-Rusland de Oekraine) 21 gevallen, in Noord-Italië 4 gevallen, in Roemenië, Duitschland, België, Zwitserland, Zweden en Egypte elk één geval. We zien dus, dat de verbreiding van het scleroom in Europa gedurende de laatste 30 jaar moet zijn uitgegaan van Groot-Polen, Tsechoslowakije en Zuid-West-Rusland.

In Russisch *Polen* waren tot 1911 volgens Wolkowitsch maar 3 gevallen bekend (in het gouv. Radom). Het tegenwoordige Groot-Polen omvat ook Galicië, deelen van Wit-Rusland en de Oekraine (volgens Wolkowitsch waren in Wolhynië en Podlachië in 1911 14 gevallen bekend) en een deel van het vroegere Pruisen. In al deze streken is het scleroom sterk verbreid. Zebrowsky (1922) verzamelde door een enquête 68 gevallen. De grootste toename heeft echter in Oost-Galicië plaats gehad, in het grensgebied langs de Oekraine, doorstroomd door de Dnjester en zijn zijrivieren (de Pripjat en de Pruth). Baurowcz (1900) zag in Krakau 100 gevallen, waarvan 87 uit Oost-Galicië afkomstig waren. Neumann

(1910) zag in de Weensche kliniek, van 1891 tot 1908, 27 gevallen uit Oost-Galicië. PACHONSKY (1910) beschrijft in Krakau, van 1894 tot 1910, 273 gevallen. Evenzoo zag JURASZ (1912) in Lemberg, in 3½ jaar tijd, 200 gevallen, waaronder 4 maal meer uit Oost- dan uit West-Galicië, wat dus wijst op een enorme toename. STERLING (1925), vermeldt, dat een regeeringsenquête 164 nieuwe gevallen van deze „lèpre polonaise" aan het licht bracht. GASIOROWSKI (1928) schat op het oogenblik het aantal versche gevallen per jaar op circa 100, voornamelijk voorkomende in Oost-Galicië (Lwow) en Wolhynië en overwegend onder de Oekrainsche boeren en meer onder de vrouwen dan onder de mannen. In het oude Polen is het departement Lublin in het Oosten de voornaamste scleroomhaard.

In *Roemenië*, in de ten Oosten van Galicië gelegen, provincie Boekowina, gaf WOLKOWITSCH in 1889 maar 2 gevallen op: NEUMANN in 1910, 7 gevallen. Vandaar heeft de ziekte zich uitgebreid naar Moldavië, Zevenburgen, Walachije, (BABES, 1913, zag 8 gevallen in Boekarest) en naar Besarabië, waar HELLMANN (1922) gevallen onder de bevolking waarnam.

In *Bulgarije* heeft zich het scleroom merkwaardigerwijze tot nog toe niet uitgebreid. BELINOFF (cit. SZMURLO, 1929) deelde het eenigste geval in Sofia mede op het laatste internationale otolaryngologische congres te Kopenhagen.

In geheel *Tsechoslowakije* (Bohemen, Moravië, Oostenrijksch-Silezië, Slowakije en het Noorderlijk deel van Hongarije) is volgens WOLKOWITSCH (1889) en NEUMANN (1910) het scleroom van ouds inheemsch. In de Weensche kliniek zag NEUMANN, van 1891 tot 1908, 122 gevallen, waarvan 41 uit Moravië, 27 uit Galicië, 11 uit Noord-Hongarije en Slowakije, 7 uit de Boekowina, 17 uit Rusland (Polen en de Oekraine), 4 uit Silezië en 1 uit Moldavië. De ziekte kwam in Slowakije vanuit Galicië, over de gemakkelijk doorgankelijke Karpaten. Misschien heeft de veldtocht van NAPOLEON en het Russische leger onder NICOLAAS I (1849) bij de overbrenging van het scleroom naar Noord-Hongarije een rol gespeeld (volgens PUTSKOWSKY, 1928, zou dit uit de legerrapporten blijken). Vanuit Galicië heeft de ziekte zich naar het Westen, naar Moravië en Bohemen, uitgebreid. CISLER (1924, Praag) geeft over het voorkomen van het scleroom in deze gebieden een uitvoerig verslag. Uit een nauwkeurige, ten deele in samenwerking tot stand gekomen casuïstiek blijkt, dat vooral Noordwest- en Oost-Bohemen een

dicht geïnfecteerd gebied vormen (tot 1922, 149 gevallen). In een interessant artikel volgt CISLER de uitbreiding van dezen haard op den voet. Sinds 1900 (FRANKENBERGER en VYMOLA), toen 8 gevallen bekend waren, (allen Tsechen) verschijnen in de volgende jaren, in stijgend aantal, nieuwe mededeelingen (1906, FRANKENBERGER, totaal 24 gevallen, waaronder enkele Bohemers, die naar Weenen waren vertrokken; in 1907, FRANKENBERGER, totaal 74 gevallen). De sinds 1909 verwaarloosde statistiek werd door PICK (1923), CISLER en HLAVA (1924) wederom opgenomen; in 13 jaar, tot 1922, werden 75 nieuwe gevallen gediagnostiseerd in de Duitsche en Tsechische dermatologische en rhinologische klinieken te Praag. (Bohemers, 52, Moraviërs, 14, Slowaken, 6, Subkarpatisch-Rusland, 2 en 1 Duitscher), dat is evenveel als vóór 1909. De groote meerderheid vóór 1909 waren Tsechen uit Noordoost-Bohemen, Moravië en waar dit grenst aan Pruisisch Silezië; elders in Bohemen vond men de ziekte slechts sporadisch; waar Duitschers wonen, was zij uitzondering. Het blijkt, dat zich inderdaad een grootere haard in N.-O.-Bohemen heeft gevormd, maar dat ook N.-W.-Bohemen vele gevallen oplevert, zoodat PICK (1923) meent, dat het scleroom in Bohemen zich op het oogenblik van Oost naar West uitbreidt en ook de Duitschers in Noord-Bohemen aantast en een bedreiging voor Beieren en Saksen wordt. NINGER (1925) zag in BRÜNN, in 5 jaar (1920—'25), 27 nieuwe gevallen, waarvan slechts twee uit Oost-Moravië, alle andere waren uit Midden- en West-Moravië afkomstig. Het meerendeel der zieken zijn Slaven en Joden, maar of we hier met een raspraedispositie, of met een, door uitwendige invloeden en leefwijze ontstane, selectie te doen hebben, laat zich moeilijk vaststellen. Voor Moravië geldt een opmerkelijke verbreiding langs de groote rivieren, die hier de voornaamste communicatiewegen zijn (Morawa en Becva, FRANKENBERGER, 1900). PUR (1927) vermeldt 34 nieuwe gevallen in Moravië, en meent, dat de seizoenarbeiders in de suikerfabrieken, welke voornamelijk Slowaken zijn, de ziekte overbrengen. Vóór den oorlog dwong de militieplicht de inwoners uit deze streken tijdelijk elders te wonen, hetwelk de verbreiding van het scleroom naar alle deelen van het toenmalige Oostenrijk-Hongarije in de hand werkte.

In het tegenwoordige *Oostenrijk* was het scleroom reeds lang bekend, doch is hier overigens zeldzaam gebleven. SCHRÖTTER (1909) zag 2 autochtone gevallen in de stad Weenen; de vele scleroompatiënten hier in de kliniek verpleegd (van 1891—1908,

120 gevallen) waren bijna allen uit de Noordelijke deelen van de monarchie afkomstig. NEUMANN (1910) beschrijft een geval in Karinthië (Klagenfurt). Door middel van een rondvraag kon SCHRÖTTER in 1899, 8 gevallen uit de kliniek te Graz verzamelen, twee uit de literatuur en één eigen geval en in 1911 nog één geval. MAYER (1906) zag 18 gevallen in Stiermarken (Graz) en NEUMANN (1910) eveneens nog twee, zoodat hier tezamen 32 gevallen bekend zijn, waarvan 21 autochtoon en 11 uit Hongarije en Kroatië In Tirol beschreef JUFFINGER (1904) één geval.

In *Noord-Hongarije* echter wordt het scleroom meer gezien. MORELLI beschreef het eerste geval in Boedapest in 1886; RONA (1899) teekende een scleroomkaart voor deze streek en verzamelde 21 gevallen. Volgens NAVRATIL (1897) kwam het scleroom van Slowakije, Moravië en Galicië langs de rivieren (Morava, Ung en Theiss) in Hongarije. SIMKO (1911) nam de meeste gevallen waar in Oost-Hongarije aan de grens met Galicië (tot 1911, 67 gevallen).

Van hieruit werd geleidelijk *Joegoslavië* besmet en hier heerscht het scleroom tegenwoordig hoofdzakelijk langs de Hongaarsche grens. SERCER (1923) verzamelde 89 gevallen, bijna allen uit het Noordelijk deel van Joegoslavië afkomstig. Servo-Kroatië is slecht : sporadisch besmet, waarschijnlijk in verband met de geographische ligging en het andere klimaat. In Noord-Kroatië en langs de grens tusschen Kroatië en Stiermarken worden de meeste gevallen gezien. In het ziekenhuis te Agram kwamen in dertien jaar tijds 44 gevallen ter observatie, in 1920 alleen 10 gevallen, sedert September 1921 in de laryngologische kliniek 14 gevallen, meest allen uit Noordwest-Joegoslavië. In de Krain nam SCHRÖTTER (1911) één geval waar en SERCER (1922) twee gevallen. Van hieruit heeft het scleroom zich uitgebreid naar Bosnië, (SERCER, 1922, 8 gevallen) en bedreigt Servië (VOULOVIC, 1925, 1 geval) en Macedonië.

Over het scleroom in *Griekenland* en *Albanië* bestaan nog geen gegevens.

In *Konstantinopel* beschreef IBRAHIM HAIDOR (1910) een geval van rhinoscleroom bij een 100-jarigen man uit Oostenrijk afkomstig en noemt ook een geval in *Klein-Azië*, geïmporteerd uit de Donaulanden.

In het vroegere *Duitschland* kwam het scleroom sinds het begin dezer eeuw voor, bijna uitsluitend aan de toenmalige grens met

Polen en Rusland en in Silezië langs de Oostenrijksche grens, van welke twee richtingen uit Oost- respectievelijk West-Duitschland en Duitsch-Silezië geleidelijk besmet raakten. Wolkowitsch memoreerde in 1889 maar één geval. Gerber (1900, 1910, 1920) beschrijft den zoogenaamden Oost-Pruisischen haard (in 1900, 10 gevallen, in 1910, 28 gevallen) met tezamen 34 gevallen, de meesten Duitschers, die wel aan de grens wonen, maar niet in Rusland geweest zijn. Linck (1923) vermeldt een geval uit een tot dusver vrij gebied (Koningsbergen). Streit (1903—1907) beschrijft een dergelijken haard in West-Pruisen en Pruisisch Silezië (18 gevallen tot 1907), waar de zieken hoofdzakelijk in de dorpen gevonden werden. In 1910 schatte Gerber het totaal aantal Duitsche gevallen op 55. Kriebel (1918) beschreef 6 nieuwe gevallen in Silezië na den oorlog (3 krijgsgevangenen, 1 Rus, 2 Sileziërs en een vrouw in Breslau) en Königsfeld (1925) nogmaals 3 gevallen, waaronder één in Breslau, afkomstig uit Pruisisch-Silezië. Königsfeld meent, dat na den oorlog het optreden van vele nieuwe gevallen het gevolg is van de vestiging van krijgsgevangenen uit Polen en Rusland in dit deel van Duitschland.

In West-Duitschland werden door Heermann (1898) reeds twee gevallen beschreven te Kiel en Berlijn, afkomstig uit Oost-Pruisen en Noord-Silezië. Köbner (1885) en Schoetz (1898) zagen twee gevallen in Berlijn, afkomstig uit Rusland. Ook Sturmann (1900) beschreef een geval in Berlijn, afkomstig uit Dantzig, Friedrich (1914) twee uit Rusland geïmporteerde gevallen in Kiel en Finder (1909) twee vrouwen uit Russisch-Polen. De in Duitschland beschreven gevallen ná den oorlog zijn voor een deel terug te brengen tot een mogelijke besmetting tijdens het verblijf in de gevangenkampen in Polen en Rusland, voor een ander deel zetten zij de zooeven genoemde serie geimmigreerde gevallen voort. Blohmke (1923) beschrijft een geval in Koningsbergen bij een voormalig krijgsgevangene. Hinsberg (1924) zag in Breslau sinds den grooten oorlog 4 gevallen, waaronder 2 Duitschers, die lang in Rusland gebleven waren, en een derde, die teruggekeerd was en zijn vrouw infecteerde. Een dergelijke oorlogsbesmetting vermeldde ook Bratislava (cit. Cisler 1924) bij een in Rusland gevangen gewezen soldaat uit een niet besmet milieu. Seyzzars (cit. Cisler, 1924) maakt melding van een waarschijnlijk autochtoon geval in Hannover. Behm (1924) zag twee gevallen van scleroom in Rostock en Finder beschrijft in 1919

een geval in Berlijn, afkomstig uit Columbia. Von Eicken (1926) zag in Berlijn een zieke, afkomstig uit Charkow, Werther (1924) een geval in Dresden, afkomstig uit Moravië en Trenzel en Gross (1923) een geval in Greifswald.

In *Rusland* is de verbreiding der ziekte uitgegaan van het Zuidwesten (de Oekraine en West-Rusland). In 1911 bracht Wolkowitsch door een enquête 35 gevallen bij elkaar, benevens 17 uit de literatuur en 76 eigen gevallen, tezamen 128 (98 Russen en Polen, 30 Joden). De meesten waren afkomstig uit de Oekraine (Kiew, Wolhynië en Podolië 78 gevallen en 14 gevallen in de in Polen en Roemenië gelegen deelen der Oekraine) en verder uit West-Rusland (29), Polen (gouvernement Radom, 3) en Centraal-Rusland (4). Van 1911 tot 1920 zijn weinig gevallen gesignaleerd. Kulikowsky beschreef in 1924 20 gevallen uit de kliniek te Moskou in den loop van 17 jaar waargenomen, voornamelijk afkomstig uit Wit-Rusland. Uit de kliniek te Kiew beschreven Minkowsky (1924), Pitenko (1926) en Gumenjuk (1927, cit. Putschkowsky, 1928), tezamen 38 gevallen, op twee na allen uit Zuidwest-Rusland. Kordatowa (1927) verzamelde deze gevallen en die uit de Russische litteratuur van 1911—'26 en 51 gevallen in dit tijdsverloop in Moskou behandeld, tezamen 150, waardoor de tegenwoordige verbreiding van het scleroom in deze streken en de uitgebreidheid, die de ziekte in dit Oostelijk deel van Europa heeft bereikt, duidelijk is geworden. Het blijkt, dat deze gevallen als volgt verdeeld zijn: 27 uit de Oekraine rechts van den Dnjepr, 42 uit Wit-Rusland, 38 uit Centraal-Rusland (Moskou 10, Smolensk 9 en verder in Kaluga, Woronesch, Twer, Nowgorod, Saratoff, e.a.) en verder uit de Noord-Kaukasus, Turkestan (Taschkent) en Tomsk. Hieruit blijkt, dat zich sedert het begin van den grooten oorlog naast een sterke uitbreiding in het gebied boven de Zwarte Zee, ook nieuwe haarden in het Zuid-oostelijk deel van Centraal-Rusland hebben gevormd, hetgeen voornamelijk kan worden toegeschreven aan de emigratie van de bevolking der Westelijke, door het Russische leger verlaten, gouvernementen en de krijgsgevangenen, die uit Oostenrijk-Hongarije en Galicië in Rusland zijn achtergebleven. In de Noord-Kaukasus (Kubangebied) zag Christianow (1927) echter ook twee autochtone gevallen en in het Tatar-gebied boven de Kaspische Zee beschreef Bobrovsky (1928) 4 zulke gevallen.

Het eerste geval van scleroom in *Turkestan* vermeldt Nikitin

(1914, cit. PUTSCHKOWSKY, 1928) bij een man, afkomstig uit de Oekraine. Meerdere gevallen uit deze streken zijn genoemd in de statistiek van KULIKOWSKY (1924) over de scleroomgevallen in de kliniek te Moskou.

Evenzoo heeft de ziekte ook in *Siberisch-Rusland* haar intrede gedaan voornamelijk door emigratie van uit het Westen (TSCHIKUNOWA, 1925, cit. PUTSCHOWSKY, 1928). Dat hier het voorkomen van de ziekte nog beperkt schijnt te zijn, blijkt uit een enquête door FETISSOV (1927) in Tomsk gehouden, waarop geen enkel geval inkwam; onder zijn eigen 4 gevallen waren drie uit Zuidwest-Rusland afkomstig en maar één in Siberië geboren.

Tellen we het aantal gevallen samen, dat WOLKOWITSCH (1911), KORDATOWA (1926), KALINA (1927), (deze publiceert nog 17 nieuwe gevallen uit den omtrek van Odessa) en PUTSCHKOWSKY (1928), (deze vermeldt nog 28 gevallen in het gouvernement Kiew) verzamelden, dan blijkt dit 323 te zijn, welke als volgt verdeeld zijn; de helft (154) is afkomstig uit Centraal- en Zuid-Rusland, voornamelijk ten Westen van den Dnjepr, 71 uit Wit-Rusland, 23 uit de Poolsche, Roemeensche en West-Russische Oekraine en 3 uit Woronesch (tezamen 251 Oekrainiers, Wit-Russen en Joden). Van de 150 gevallen van KORDATOWA was van 24 geen woonplaats bekend, 4 waren uit Polen, zoodat dus 45 van het totaal van 323 uit de Kaukasus, Siberië en Turkestan afkomstig moeten zijn. Toch is ook deze statistiek zeker niet geheel volledig. FELDMANN (1928) maakt gewag van de groote uitgebreidheid van het scleroom in Wit-Rusland (in 6 jaar 130 gevallen) en KORJINSKY (cit. PUTSCHKOWSKY, 1928) zag in Wolhynië vele gevallen.

Gaan wij de gegevens uit deze oude scleroomhaarden na, dan blijkt in de eerste plaats dat de ziekte voornamelijk bij nauw aaneengesloten bevolkingsgroepen optreedt en bijna uitsluitend onder de armste standen (boeren en arme stadsbewoners) en daarnaast in meer of minder directen onderlingen samenhang een opmerkelijke verbreiding naar alle zijden vertoont, speciaal naar het Westen, zonder dat de nationale grenzen geëerbiedigd worden. Wat PICK (1923) voor Bohemen waarnam, geldt volgens CISLER (1924) voor den geheelen Oost-Europeeschen haard. Aan den Oostelijken vleugel echter zien we een aanzienlijke uitbreiding in Centraal-Rusland en naar het Zuiden, via den Kaukasus, naar Turkestan en Aziatisch-

Rusland, zoodat de meening van Jurasz (1912), dat het scleroom uit Azië zou zijn ingevoerd, wel onjuist zal zijn.

Chronologisch laten de opgaven uit dezen Oost-Europeeschen haard de conclusie toe dat, in verband met de ontwikkeling der endemie, de oudste met scleroom besmette streken naar waarschijnlijkheid drie zijn geweest:

1e het gebied ten Westen van den Dnjepr (de Oekraine, Kiew en Zuid-Wit-Rusland) en voornamelijk de moerassige streken van den Pripjat en zijn zijrivieren, van waaruit naar het Noorden besmet raakten, het Noordelijk Wit- en Centraal-Rusland (Minsk, Mohilew, Smolensk, Kaluga, Moskou, Nowgorod, Twer, Woronesch, Poltawa), naar het Westen Wolhynië, Cholm, Polen, Oost-Pruisen, Posen en nog verder naar het Zuiden langs de moerassige oevers van den Dnjester Oost-Galicië, Besarabië en Odessa en van hier benoorden de Zwarte Zee met de emigranten uit de Oekraine en Wit-Rusland, den Noord-Kaukasus, Siberië en Turkestan.

2e Oost-Galicië, van waaruit de Boekowina, Roemenië, Noord-Hongarije en Slowakije besmet raakten; dus in het stroomgebied van den Donau en den Theiss.

3e Moravië en Slowakije, van waar het scleroom zich langs de oevers van den Donau en den Theiss naar het Zuiden en verder naar Kroatië en Bosnië en naar het Westen naar Bohemen en Zuid-Oost-Duitschland verbreidde.

Wij zien, dat de uitbreiding van het scleroom in Oost-Europa historisch en geographisch een gelijkmatige en gestadige is geweest, maar gedurende de laatste twee decenniën in aanzienlijk sneller tempo plaats heeft, waarbij de verkeerswegen (de groote spoorlijn in Rusland), de rivieren (Dnjepr en Dnjestr, Donau, Theiss, Morava en Becva), de emigratie en de groote oorlog een domineerende rol spelen, of gespeeld hebben.

Een ander opmerkelijk feit is het voorkomen van de ziekte onder alle landaarden en nationaliteiten, zeer overwegend op het platte land onder de armste boeren, maar ook onder de arbeiders en arme stedelingen. Jurasz (1912) meende, dat voornamelijk de Slaven zijn aangetast, daar deze onder zeer ongunstige hygiënische verhoudingen leven en Schrötter (1911) zag het scleroom voornamelijk bij Joden. Er bestaat echter geen raspraedispositie in engeren zin. In Bohemen lijden vele Duitschers aan scleroom. Pachonsky (1910) zag in Galicië 273 gevallen, waarvan het ras

als volgt bekend was: 162 Polen, 75 Ruthenen, 36 Joden. Wolkowitsch (1911) vond onder zijn gevallen in Rusland (128) 70% Joden. In Italië en Zwitserland zal blijken, dat de ziekte hier autochtoon voorkomt onder de eigen bevolking en bij de bespreking van het scleroom buiten Europa zal blijken, dat ook daar de meest uiteenloopende rassen aan de ziekte lijdende gevonden worden. Gerber (1903) merkt op, dat het scleroom in Oost-Pruisen onder dezelfde groep menschen wordt waargenomen als het trachoom n.l. overwegend bij de Mazuren. Deze Slavenstam leeft hygiënisch op zeer laag niveau en hoewel voor het trachoom tendeele een rasgevoeligheid bestaat, meent Gerber toch, dat deze ziekte evenals het scleroom, althans in Pruisen, een indicator vormt voor den cultuurstand van deze bevolkingsgroep, duidelijker dan een aanwijzing van een bepaald ras.

Het is merkwaardig, dat ook in de groote steden autochtone gevallen zijn beschreven, o.a. in Praag, Brünn, Agram, Breslau, Koningsbergen en ook in Weenen, waar onder meer Schrötter (1909) en Sternberg (1927) dergelijke gevallen waarnamen. Het landelijk contact is voor zulke gevallen nooit met zekerheid uit te sluiten en speelt misschien een rol (koopwaar, voedingsmiddelen, markten) bij het ontstaan van dergelijke geisoleerde infecties (Cisler, 1924).

Naast deze bakermat van het scleroom bestaan in Europa twee kleinere haarden in Italië en Zwitserland en zijn een aantal verspreid voorgekomen gevallen bekend, welke ten deele waarschijnlijk autochtoon mogen worden genoemd, in België, Zweden, Denemarken, Frankrijk en Engeland. De waarschijnlijke samenhang der beide haarden in Italië en Zwitserland is zeer aannemelijk, echter kan men voor deze door de Zwitsersche Alpen geïsoleerde gebieden een nauw besmettingscontact met den grooten haard in het Oosten van Europa betwijfelen. Het blijkt, dat voor zoover wij kunnen nagaan het scleroom in deze beide streken al van ouden datum is en zeker eerder is gesignaleerd dan b.v. in de Krain, vanwaar men wel aanneemt, dat de ziekte Italië is binnengedrongen.

Italië bezit een reeds oude litteratuur over het rhinoscleroom. Twee jaar, nadat Hebra het ziektebeeld formuleerde, beschreef Tanturri (1872, Napels) een geval, dat echter waarschijnlijk carcinoom was (volgens Wolkowitsch, 1889). Pellizari (1883,

Florence) beschrijft de hyaline cellen en kogels in het weefsel, Barduzzi (1884, Pisa) kweekte de bacteriën. Hierna ontwikkelde zich een zelfstandige literatuur: Melle (1887, Napels) gaf een nadere beschrijving der bacteriën en Zagari (1889) meende, evenals Dittrich, dat deze in het weefsel Gram-positief waren. Wolkowitsch (1889) verzamelde toen vier zekere gevallen in Italië. Mibelli (1889) beschreef de histopathologie van het scleroom en Jaja (1891) deed dierproeven, terwijl Secchi (1898) de scleroombacteriën nader trachtte af te grenzen. Ducrey (1892—1898) beschreef 4 gevallen van neusscleroom. Gallenga (1899, Parma) brengt een geval van dacryocystitis bij scleroom ter sprake; hij zag in 10 jaar 4 gevallen. Forni (1922, Bologna) beschreef drie gevallen van larynx- en tracheaalscleroom, waarvan 2 verbeterden door Röntgen- en radiumbestraling en door operatie. Alagna (1920, Palermo) beschrijft een geval van rhinopharyngo-laryngo-scleroom, dat door Röntgenstralen uitstekend te beïnvloeden was. Fontana (1922) beschrijft de zilver-impregnatiemethode om de bacteriën in het weefsel aan te toonen. Mazzoni (1923, Florence) zag sedert 1903, 15 gevallen, waarvan velen met gunstig resultaat werden bestraald. Lasagna (1922) besprak op een congres te Ravenna 10 gevallen en later (1925 en 1927) tezamen 17 gevallen, voornamelijk in het Noorden van Italië, in de provincie Reggio Emilia en in Parma (4 gevallen). De meesten betroffen ernstige gevallen met larynxstenosen, waaraan 5 inmiddels stierven. Ongeveer allen waren landlieden, hetzij uit dezelfde familie, hetzij uit hetzelfde dorp, of wonende in hetzelfde huis.

Wij kunnen gevoegelijk aannemen, dat vooral Noord-Italië (Po- en Arnovlakte) een vrij uitgebreide rhinoscleroombesmetting herbergt; in den loop der jaren zijn minstens 50 gevallen te memoreeren.

Evenals in Italië bevindt zich in *Zwitserland* een interessante oude haard in kanton du Vallais (Vallée de Bagnes, 60 K.M. ten Zuiden van Lausanne, tusschen Martigny en de Grand St. Bernard: Secrétan en Stilling, 1892 -'94). Het eerste geval had de herkenning van twee andere gevallen tengevolge, waarvan één een broer was (eveneens herder) en de andere een vrouw uit Martigny. Secrétan memoreerde 2 andere gevallen van Schulthess (1887) uit het kanton Zürich, waarvan één een schoenmaker, uit Schafhausen geboortig. Nager (1912, 1914, 1925) beschrijft achtereenvolgens twee andere gevallen in Zürich, beide Italianen

(uit Bergamo een vrouw en uit Parma een man, welke laatste reeds 40 jaar in Zwitserland woonde) en een oude vrouw met een neusscleroom, in het kanton Lüzern geboren. SECRÉTAN opperde de veronderstelling, dat de ziekte door de import van gedroogde darmen uit Hongarije zou kunnen zijn overgebracht, waarin de vrouw uit Martigny handel dreef, wat echter niet zeer waarschijnlijk lijkt. In den loop der jaren vermeerderde zich het aantal gevallen tot 35 (BARRAUD, 1923, Lausanne) waarbij ook gevallen uit kanton De Vaud ten Noorden van Lac Léman en waaronder 5 Italianen (2 uit Lombardije). De diagnose werd zooveel mogelijk histo-bacteriologisch en serologisch met de complementbindingsreactie gecontroleerd. Heriditaire factoren of vermeende resten van de troepen van SOUWOROW (1799) of eindelijk Berberbloed in de Vallée de Bagne (MERMOD, 1886; ROUDAEFF, 1905) zullen wel geen rol hebben gespeeld. In 1927 beschreef FREY nogmaals 2 gevallen te Montreux. In den laatsten tijd werd het scleroom in een geheel ander gedeelte van Zwitserland ontdekt. SCHMIDT (1927) zag in Graubünden (Unter-Engadin) 2 autochtone gevallen bij gezusters uit een boeren-omgeving, in Prättigau, waarvan het eerste eerst later vermoed, en reeds jaren geleden voor een larynxstenose geopereerd was. Hij noemt een geval, eveneens uit deze streek, beschreven door SIEBENMANN, bij een voerman in Küblis. Afgezien van deze laatste gevallen, die op geen enkele wijze met één of anderen haard in verband te brengen zijn (Stiermarken?) is de haard in Kanton Wallis om haar betrekkelijk isolement en voornamelijke communicatie met Italië uit epidemiologisch oogpunt belangrijk; de infectie van Italië uit lijkt nog het meest waarschijnlijk.

In het overige West-Europa is het scleroom sporadisch hier en daar beschreven.

In *Frankrijk* bestaan enkele mededeelingen over deze ziekte, voornamelijk geïmporteerde gevallen uit Amerika en Afrika betreffende. Het eerste geval van VERNEUIL (1883) is hetzelfde als dat van CORNIL, BABES en ALVAREZ en was afkomstig uit Centraal-Amerika. In 1891 demonstreerde VIDAL (cit. ARGAUD en LAVAL, 1925) een geval uit Peru. In het zelfde jaar, BESNIER een jonge vrouw uit Costa Rica, lijdende aan deze ziekte. In 1923 noemt BARRAUD een geval van PONCET, uit een gegoede familie, afkomstig uit Valois. Het tweede waarschijnlijk autochtone Fransche geval beschreven ARGAUD en LAVAL (1925) bij een oude vrouw uit Toulouse, die vóór 40 jaar, 4 jaar in de Phillippijnen doorbracht

(alhoewel de plaatjes geen twijfel overlaten, is de beschrijving hiervan zeker niet juist en bacteriologische bevestiging ontbreekt). Bourgeois (1927) demonstreerde een geval van Poyet, dat uit Polen afkomstig was.

Doutrelepont (1887) beschreef een niet geheel zeker geval van scleroom aan de bovenlip en de neusvleugels bij een overigens gezond heer in *Brussel*. Microscopisch typisch(?), ging het gezwel onder locale sublimaatbehandeling geheel terug (er was geen lues in confesso en één gezond kind).

In *Engeland* demonstreerden Payne, Semon en Mackenzie op een vergadering van de Path. Soc. te London (Maart, 1885) een geval, hetwelk hetzelfde is als het eerste geval van Cornil, Alvarez en Verneuil. Robertson (1889) beschrijft de ziekte bij twee zusters in Newcastle zonder opgaaf van den landaard.

In *Denemarken* beschreef Boserup (1922) een geval, afkomstig uit Oost-Galicië.

In *Zweden* is een geval bekend van Welander (1887).

In Portugal en Spanje is het scleroom niet waargenomen (?).

In 1893 werd in Utrecht, op de 1e vergadering der Neus-, Keel- en Oorheelk. Vereeniging (2 Juli) door Cohen Tervaert een Nederlander uit den Haag voorgesteld, bij wien de diagnose scleroom per exclusionem gesteld was, echter zonder dat een nadere bevestiging hiervan verkregen werd. Dit geval is weinig duidelijk en zeker niet zonder meer als *„rhinoscleroom in Nederland"* te beschouwen.

Het betrof een jonge man, met uitgesproken scrofuleuze kenmerken, sedert jaren met klachten over de keel. Bij onderzoek bleek de linker plica salpingo-pharyngea in een promineerende, roode streng veranderd, die reikte tot den arcus pharyngeus, links van de uvula, welke laatste rood en vergroot was. Een tweede roode streng was zichtbaar, van den achterwand der pharynx rechts, naar boven naar de middelste concha en naar beneden tot aan de epiglottis reikende. Het rechter ostium tubae was vrij. Deze afwijkingen voelden bij palpatie vrij hard aan. Er waren in den neus of larynx geen afwijkingen en klinisch verder geen bijzonderheden. Bij de differentiaal-diagnose werden lupus, tuberculose en tumor uitgesloten, op grond van de hardheid, (echter niet zoo hard als ivoor), het ontbreken van ulceratie (bij nader onderzoek kwam een ulcus aan de achtervlakte van het palatum molle te voorschijn) en de langzame ontwikkeling der afwijking. Lues was niet in confesso, doch ontbrak natuurlijk een nadere bevestiging hiervan.

Microscopisch en bacteriologisch bleef een verder onderzoek achterwege, zoodat er gerede twijfel aan de juistheid der diagnose bestaan moet. Trou-

wens, een dergelijke, beperkte localisatie van scleroom, als een strengvorming, zonder een min of meer symmetrische verandering van den wand der pharynx, is wel mogelijk, maar zeker geen regel en alleen pathologo-anatomisch, eventueel bacteriologisch, vast te stellen en zou thans per exclusionem waarschijnlijk anders gediagnostiseerd worden.

Het aantal op het oogenblik bekend zijnde gevallen van scleroom in Europa is slechts naar grove schatting te beoordeelen; Wolkowitsch beschrijft in 1889 in totaal 86 gevallen, Schrötter schatte het totaal aantal gevallen in 1902 op circa 600, in 1909 op circa 1000. Op het oogenblik moeten zeker drie à vier duizend gevallen bekend zijn. Deze getallen geven een indruk, hoe de ziekte in de Oostelijke staten van Europa in een betrekkelijk kort tijdsverloop zich heeft uitgebreid.

Naast dezen grooten Europeeschen haard zijn, over oude en nieuwe wereld verspreid, een aantal grootere en kleinere gebieden bekend, waar het scleroom geheel onafhankelijk endemisch heerscht. Deze hoofdzakelijk in de tropen en subtropen gelegen streken hebben over het algemeen weinig de aandacht getrokken. In enkele handboeken voor tropische geneeskunde zoekt men het scleroom tevergeefs (Plehn, in Mense's „Handbuch der Tropenkrankheiten", 1924; Grall en Clarac, „Traité de pathologie exotique: Maladies de la peau", dl. 7, 1919), zoodat een korte samenvatting over de verbreiding van het scleroom in de tropen hier een plaats moge vinden.

Bovenaan in de rij der exotische vindplaatsen van het rhinoscleroom staat *Middel-Amerika*. Alvarez (1885) bracht uit San Salvador, waar hij een dertigtal gevallen waarnam, materiaal mee, dat hij bij Cornil in Parijs nader onderzocht. Onder de gevallen, die hij zag, waren zeer uitgebreide met larynxstenose, waarvoor herhaaldelijk tracheotomie moest worden verricht; velen waren reeds een twintigtal jaren lijdende. Besnier (1891) demonstreerde een meisje met neusscleroom in Parijs, afkomstig uit Costa-Rica. Castex (1894) beschreef twee nieuwe gevallen en meende, dat de ziekte in Guatemala en San-Salvador niet zeldzaam is. Castellani (1925) noemt de ziekte in de tropen een extreme zeldzaamheid, behalve in Guatemala. In het City-Hospital kwamen in korten tijd 6 patiënten ter observatie. Merkwaardig was het feit, dat drie der gevallen, die alleen aan den neus gelocali-

seerd waren, ulcereerden en clinisch geleken op Leishmaniosis; één geval bestond voor een deel uit verrucoïde laesies, die aan blastomycose herinnerden, maar de groote massa was een cartilagineus hard en patholoog-anatomisch typisch scleroom, zoodat men met een menginfectie te doen gehad moet hebben. Mühlens (1927) zag meerdere interessante gevallen in San Salvador (afbeeldingen van drie vrouwen met neusscleroom).

Over scleroom in *Columbia* zijn twee publicaties bekend. Finder (1919) demonstreerde in Berlijn een medicus, lijdende aan deze ziekte, welke verklaarde, dat de aandoening in zijn vaderland herhaaldelijk gezien werd; ook een familielid leed er aan. Van Chavarria en Nauck (1929, San-José) verscheen in den laatsten tijd een mededeeling uit Centraal Amerika, waarin zij het rhinoscleroom ten onrechte als een aan het koudere klimaat gebonden ziekte beschreven. Al hun waarnemingen in Columbia betroffen Indianen en Mestiezen, die in de koude van het hooggebergte onder zeer primitieve hygiënische verhoudingen samenleefden. In het warmere lagere gebied is leishmaniosis en blastomycosis volgens hen de gewone aandoening van het gezicht. In Costa Rica kwamen in 4 jaar 5 gevallen ter observatie, d. i. relatief zeldzaam; het Indiaansche element is hier afwezig. Klimatologisch en geografisch met Costa Rica gelijk te stellen zijn San Salvador en Guatemala, waar de ziekte sinds lang endemisch heerscht, maar die ook een bevolking hebben, rijk aan Indiaansche componenten, zoodat het lijkt, alsof hier het ras mede een rol speelt(?)

Pardo Castello en Dominguez (1922) beschreven een geval uit *Havanna* bij een man, die nooit uit zijn land geweest was. Klinisch en microscopisch typisch scleroom, werden geen bacteriën van Von Frisch gevonden, maar een type bacterium lactis aerogenes. Ook memoreerden zij een geval bij een oude negervrouw uit Brazilië afkomstig.

In *Mexico* is een mededeeling over het scleroom verschenen van Pietro (cit. Putschkowsky, 1928) en Alderson (1914) vermeldt de ziekte bij een Mexicaan, die naar San-Francisco vertrok.

Vidal (1891, cit. Argaud en Laval, 1925) stelde in Parijs een inboorling uit *Peru* voor, lijdende aan deze ziekte.

In Zuid-Amerika heerscht het rhinoscleroom onder de negers in Brazilië en in Chili zijn een aantal gevallen nader beschreven.

In *Brazilië* zag Florence (1909) het eerste geval bij een kleurlinge, een meisje van 12 jaar, en tevens beschrijft hij een Italiaan,

lijdende aan deze ziekte, die na het doorstaan van een typhoïd genas. Een reeds in 1890 door LUTZ gepubliceerd geval van neusscleroom bij een Italiaan is patholoog-anatomisch weinig duidelijk en bacteriologisch niet onderzocht. TERRA (1921) verzamelde in het geheel 8 gevallen, allen negers betreffende. MACHADO (1921, Bella Horizonte) beschrijft het scleroom bij een 118-jarigen(?) neger uit Afrika afkomstig, echter zonder de bacteriën gevonden te hebben. De ziekte is volgens hem in Brazilië zeldzaam ondanks het beweerde tegendeel, maar werd onder alle rassen (blanken, negers en halfbloed) waargenomen. Ook hier zouden soms leishmaniac in de uitstrijken van het neusslijm voorkomen. DUARTE (1923) beschrijft de ziekte bij twee Brazilianen en de AREA LEAO (1924) vermeldt wederom een geval, waarbij de complementbindingsreactie positief uitviel.

In *Chili* zijn twee publicaties verschenen; in 1909 gaf ALEJANDRO DEL RIO een overzicht van 31 in Santiago behandelde gevallen sinds 1896 (24 vrouwen). Zij waren over alle provincies verdeeld, in kleine ophoopingen tezamen, een groot deel in de hoofdstad zelf. De meesten waren kleine landbouwers of dienstbaren in de stad. Zonder uitzondering werden de bacteriën van VON FRISCH gevonden en het histologisch beeld was steeds typisch. Herhaalde malen moest tracheotomie worden verricht. De afgelegen ligging van Chili zou het moeilijk maken een verklaring te vinden voor de aanwezigheid van het scleroom, wanneer men niet moet aannemen, dat de ziekte in alle Zuid-Amerikaansche Republieken endemisch progressief heerscht. DEL RIO sprak den wensch uit, dat de Commissie, die het vierde congres voor Wetenschappen (het eerste pan-Amerikaansche-) organiseerde, deze ziekte in haar programma zou opnemen. In 1917 beschrijft zijn leerling NOLLE drie gevallen als representanten van de drie levensperioden (een oude vrouw, die getracheotomiseerd moest worden, een neusscleroom bij een vrouw van 30 jaar en een, na een onbeduidend trauma van den neus, bij een meisje van 6 jaar beginnend scleroom). De drie waren specimina van een infiltratief scleroom, waarbij de tumorvorming accessoir was, en het histologisch beeld verwarrend; bacteriologisch echter was de diagnose gemakkelijk te stellen.

In *Noord-Amerika* geldt de ziekte als zeer zeldzaam en komt bijna uitsluitend voor bij uit Oost-Europa geëmigreerden (POLLITZER en SCHEER, 1923). Hiervoor bestaan echter enkele uitzonderingen. Twee gevallen (WENDE, 1896, een jongen van 11 jaar

en STELWAGON, 1913, een vrouw van 40 jaar) betroffen volbloed Amerikanen. Een derde autochtoon geval van WATKINS (1921, Louisville) betrof een in Maryland geboren neger te Baltimore, die slechts een paar korte reisjes naar Zuid-Amerika maakte. De man stierf aan larynxstenose in het JOHN HOPKINS Hospital en eerst post mortem werd de diagnose gesteld (geverifiëerd patholoog-anatomisch door MAC COLLUM). KERNAN (1924) en WOOD (1925) beschreven de ziekte bij twee Amerikanen. In de MAYO-klinieken werden eveneens sinds 1920 twee, waarschijnlijk autochtone gevallen, waargenomen, (NEW, 1921 en FIGI en THOMPSON, 1928) beide mannen, waarvan één van slavische afkomst. In 1923 zag SCHEER een Oostenrijker, die voor vijf jaar in Amerika ziek was geworden.

Alle andere gevallen in Amerika waargenomen betreffen emigranten uit Europa, voornamelijk uit Oostenrijk, Polen en Pruisen, die de ziekte uit hun geboorteland meebrachten (JACKSON, 1893, een Hongaarsche Duitscher; KLOTZ, 1895, idem; FREEMAN, 1900, een Rus in Amerika; ALLEN, 1900, twee gevallen uit Europa; TOEPLITZ en KREUDER, 1905, een geval uit Europa; MAYER, 1907, verzamelde in het geheel 16 gevallen (13 vrouwen), allen uit Polen of Rusland afkomstig, en daar geïnfecteerd; BALLIN, 1907, een Russin; GÜNTZER, 1909, een geval uit Europa; ALDERSON, 1914, beschreef de ziekte bij iemand in San-Francisco afkomstig uit Noord-Mexico; BARLEY, 1919, verrichtte complementbindingsreacties; HARRIS, 1923 en SCHWARZ, 1923, beschreven de ziekte bij twee vrouwen uit Oostenrijk; FORBES, 1923, een vrouw uit Rusland; WOLF, 1925, twee gevallen in New-York, uit Europa afkomstig; LEVIN, 1926, in Philadelphia een man uit Galicië; JAMEISON, 1927, een Rus in Detroit). In den laatsten tijd beschreven FIGI en THOMPSON (1928) in de MAYO-klinieken sinds 1920, 6 gevallen, (twee Oostenrijkers, twee Roemeenen, één Duitscher, die in Rusland gewoond had en één Amerikaan). Tezamen zijn dus een 30-tal, voor de emigratiekwestie van belang zijnde, uitheemsche gevallen in Noord-Amerika beschreven („maladie de passage": SCHRÖTTER, 1924).

In Noord-Afrika heeft het scleroom zich ontwikkeld tot een vrij aanzienlijken haard in *Egypte*. SIDNEY DAVIES (1886) vermeldt het eerste geval uit Caïro bij een vrouw van 30 jaar afkomstig uit Oostenrijk-Hongarije, (het geval dat WOLKOWITSCH in 1889 memoreerde) dat echter bacteriologisch niet is bevestigd. KORNFELD

(1905) deelt de twee eerste autochtone gevallen mee in Alexandrië, die tevens bacteriologisch bevestigd werden. Owen Richards (1913) zag in Kasr-el-Ainy-Hospital (Egyptian Gouvern. School of Medicine) zes gevallen van neusscleroom bij inboorlingen (drie vrouwen en drie mannen), die bacteriologisch bevestigd werden. Cole Maddon (1919) behandelde in hetzelfde ziekenhuis vele gevallen, ten deele van jongen datum. De meesten vertoonden het polypeuse type van het neusscleroom, uitgaande van het septum, in tegenstelling met de gewone polyp. De neus kon enorme afmetingen aannemen („hippopotamus-man") en de huid er over heen er uitzien als een „cancer en cuirasse". Waar het proces ulcereerde is dit op te vatten, volgens hem, als tengevolge van drukusuur (ductus nasolacrimalis aan den binnenkant van het oog). Dr. Fergusson toonde de bacteriën aan.

In *Marokko* beschreven Dekester en Martin (1921, Fez) de ziekte bij een inlandsche vrouw uit het binnenland, welke sprekende gelijkenis vertoont met het 2de geval ter Sumatra's Oostkust. In haar stam zouden meerdere dergelijke afwijkingen voorkomen. Decrop en Salle beschreven eveneens het scleroom in Marocco (cit. Argaud en Laval, 1925).

Brault en Masselot (1909) vermelden een geïsoleerd geval in *Algiers* en na hen Aboulker, Manceaux en Poujol, 1921 (cit. Argaud en Laval, 1925).

Tropisch Azië bezit een haard in Bengalen (*Calcutta*). Keegan (1890) was de eerste, die de ziekte beschreef bij vier Hindoes (twee mannen en twee vrouwen), welke klinisch veel overeenkomst vertoonden met de gevallen van Cole Maddon (ook uitgaande van het vooronderste deel van het septum, grenzende aan de bovenlip, van waar de neusgaten dicht groeiden en de bovenlip geïnvadeerd werd). Voordat Keegan de ziekte als zoodanig herkende, noemde hij de afwijking „scleroderma of the nostrils"; in 7 jaar zag hij 11 zulke gevallen. Dr. Cunningham kon de bacteriën niet vinden, microscopisch echter was de afwijking typisch. Raye beschreef in hetzelfde jaar de ziekte bij een Mohammedaansche vrouw, welke zeer veel gelijkenis vertoont met het eerste geval ter Sumatra's Oostkust. In hun boek deelen Castellani en Chalmers (1919) een geval van rhinoscleroom mee, gezien op Ceylon, bij een Voor-Indischen koelie.

Een opgaaf uit *Japan* (Takeuchi, 1922) van vijf gevallen is niet duidelijk. In met Giemsa gekleurde coupes zag deze onderzoeker

intra- en extracellulaire vormsels van verschillende gedaante en kleurbaarheid, die hij voor stadia van spirochaeten houdt, waartoe ook de granulae der mestcellen schijnen gerekend te zijn. Men krijgt niet den indruk, dat dit zeker rhinoscleroom is, alhoewel wordt aangenomen, dat de ziekte hier zou zijn ingevoerd tijdens den Russisch-Japanschen oorlog (PUTSCHKOWSKY, 1928).

Ten slotte is op *Sumatra's* Oostkust na het eerste geval van SNIJDERS en STOLL (1918) bij een Maleische vrouw uit Asahan, nog zesmaal het rhinoscleroom gediagnostiseerd; eveneens een Maleische vrouw uit Asahan (DOORENBOS, 1923), een Batakman (BUMA, 1923, zonder patholoog-anatomische bevestiging), twee vrouwen uit de Bataklanden (PANETH, 1924, een vrouw van de Karohoogvlakte en BAIS, 1924, een vrouw uit Simeloengoen, welk geval echter niet nader patholoog-anatomisch onderzocht werd) en ten slotte een Javaansche vrouw in Langkat (POTT-HOFSTEDE, 1927) en een Batakvrouw uit de Karolanden (PANETH, 1927). Voor deze gevallen is met groote waarschijnlijkheid een betrekking tot den haard in Calcutta uit te sluiten.

Uit dit overzicht blijkt, dat ook buiten Europa het scleroom bekend werd, veelal reeds kort nadat deze afwijking als een ziekte suigeneris beschouwd is, maar nergens in lateren tijd die groote uitgebreidheid, als in Oost-Europa, is gaan vertoonen. Behalve voor de gevallen in Noord-Amerika en enkele elders geïmporteerde gevallen, kan men redelijkerwijze geen enkel begrijpelijk verband aannemen tusschen al deze verspreid gelegen haardjes, behalve misschien het merkwaardige feit, dat de groote havenplaatsen (New-York, Santiago, Alexandrië, Calcutta), wat de localisatie betreft, het uitgangspunt van de infectie geweest zouden kunnen zijn. Hoe men zich in dit geval moet voorstellen, dat de ziekte de inheemsche bevolking van het achterland heeft bereikt, is niet duidelijk. Veeleer zou men het daarom waarschijnlijk kunnen achten, dat het scleroom, in het bijzonder, wat de haardsgewijze verbreiding buiten Europa betreft en veel duidelijker dan dit in Oost-Europa aan te nemen is, autochtoon optreedt.

III.

Welke nadere conclusies zijn uit al deze gegevens te trekken? Het is zonder meer duidelijk, dat in de dicht gezaaide grootere en

kleinere haarden optredende nieuwe gevallen gemakkelijk zijn terug te brengen tot een infectie van mensch op mensch. Hiervoor is één der klemmendste argumenten het familiair optreden: één der sprekendste trekken bij de verbreiding van elke contactinfectieziekte. Tevens zijn de vele oorlogsbesmettingen tijdens het verblijf in de gevangenkampen in Rusland en Polen in dezen zin evenzoo kenmerkend.

Het volgende staatje geeft nadere data van de voor deze ziekte zoo typeerende wijze van uitbreiding:

Familiaire gevallen.

1885, Chiari; 4 gevallen.
1889, Robertson; twee zusters.
1894, Secrétan; twee broers.
1900, Baurowicz; op 100 gevallen twee zusters; twee broers.
1903, Streit; twee zusters.
1906, Mayer; twee zusters, van welke bij de één tevens een dochter en bij de ánder tevens een dochter en de echtgenoot is aangetast; man en vrouw.
1909, Del Rio; tweemaal bij moeder en dochter.
1909, Schrötter; een vader bracht de ziekte uit Moravië mee en de zoon, in Weenen geboren, werd geïnfecteerd.
1910, Neumann; broer en zuster.
1910, Pachonsky; op 273 gevallen 3 maal bij twee zusters en 2 maal bij twee broers.
1914, Brunner en Jakubowsky; in een dorp bij Lublin in Russisch-Polen vijf leden uit één gezin.
1919, Finder; meerdere leden van een artsenfamilie in Columbia.
1922, Sercer; op 86 gevallen twee leden uit één gezin, waarvan de drie anderen aan ozaena leden.
1923, Hinsberg; drie krijgsgevangenen in Rusland geïnfecteerde, waarvan één in Breslau teruggekeerd, zijn vrouw infecteerde.
1924, Cisler; in één gezin twee broers en twee zusters, waarvan drie aan larynxstenose stierven; twee zusters; meerdere leden uit één gezin.
1925—'27, Elbert, Feldmann en Gerkes; in 10 families van 66 menschen 19 gevallen, waarvan maar twee niet familiair (schoonmoeder en schoondochter, twee zusters, moeder en

zoon, vader en zoon, broer en zuster, moeder en zoon, twee zusters, moeder en twee zoons uit een familie van 7 menschen, één klinisch rhinitis atroficans, waarvan de moeder aan scleroom gestorven was).

1928, Feldmann; van tezamen 130 gevallen, 24 in 12 families van 84 menschen.

1925—'27, Lasagna broer en zuster; twee zusters; verder onder 15 gevallen velen uit hetzelfde huis.

1925, Sterling; vader en dochter; twee maal twee zusters.

1927, Schmidt; twee zusters.

1928, Prasec en Prica; drie leden uit één gezin, drie andere leden hadden een rhinopharyngitis sicca.

1929, Wirabow; in één familie lijdt de moeder aan scleroom, evenzoo één dochter en één zoon en één dochter is lijdende aan ozaena.

In dit verband zijn de onderzoekingen van Elbert, Feldmann en Gerkes (1927) in de omgeving van Minsk belangwekkend. Een aantal dorpen, waar scleroom voorkwam, werden nader clinisch en serologisch (complementbinding) onderzocht, waarbij gebleken is, dat onder de boeren en armste dorpsbewoners veel meer gevallen schuilden, dan ter observatie komen in de groote klinieken. Alleen de stoornissen der ademhalingswegen voeren de menschen naar de stad. In de omgeving der aperte gevallen hoopen zich de serologisch-positieve op, welke allen bij nader onderzoek objectief waarneembaar initiaal scleroom vertoonden. De onderzochte groote families (10) herbergden gemiddeld twee patiënten met positieve complementbindingsreactie (onder 66 personen 19 positief, d. i. 29%). Hieruit blijkt tevens, dat goede laryngologen, die het ziektebeeld kennen, in korten tijd een aantal gevallen onder de bevolking op het platte land ontdekten. Hetzelfde geldt voor Centraal-Rusland na den oorlog (Putschkowsky, 1928).

In het algemeen zijn alleen menschen uit de laagste klasse der samenleving geïnfecteerd, die veelal het meest in kommervolle hygiënische omstandigheden verkeeren, (de „great unwashed"), bij voorkeur arme lieden, die leven van veeteelt of akkerbouw (Nagy, 1912). Doch evengoed komt de ziekte voor bij dienstbaren in de stad, vagebondeerende kunstenaars (Pachonsky, 1910), stedelijke armen en een aantal malen bij leden uit gegoede families van allerlei occupatie. Er bestaat blijkbaar geen directe voorkeur voor bedrijf of beroep. Wolkowitsch (1889) zag onder 69 gevallen,

waarvan het beroep bekend was, 19 boeren, 33 handarbeiders, 10 kooplieden en beambten en 7 beroepsloos; Baurowicz (1900), onder 100 gevallen, 54 boeren, 7 uit de betere klasse en de anderen handwerkslieden of beroepsloos; Pachonsky (1910), vermeldt voor 273 gevallen de beroepen als volgt: 110 arbeiders, 27 knechten, 53 boeren, 15 kooplieden, 5 militairen, 25 „kunstenaars", 1 waarzegster, 1 priester, 2 vrouwen van beambten, 1 onderwijzeres, 1 wagenverhuurder, 3 lycaeumscholieren en 29 jonge menschen zonder beroep.

Dit, en het haardsgewijs optreden is in treffende overeenkomst met het reeds meermalen genoemde bacteriologisch en patholoog-anatomisch zeer verwante granuloma venereum. Bij deze laatste ziekte echter speelt het innig contact van mensch tot mensch (in de groote meerderheid der gevallen een sexueel) als oorzaak der verbreiding een veel markanter rol. Nader onderzoek naar de analogiën beider ziekten is alleszins de moeite waard.

Dat ook beter gesitueerden in zeldzame gevallen rhinoscleroom kunnen krijgen, blijkt uit de volgende in den loop der tijd gepubliceerde gevallen, waaruit wij moeten besluiten, dat het scleroom ook onder overigens gunstige levensvoorwaarden, zich kan ontwikkelen.

Gevallen van goeden huize.

1870, Hebra; een moeder van een hoog-geplaatst officier.
1886, Morelli; een arts in Boedapest.
1887, Doutrelepont; een heer in Brussel.
1889, Wolkowitsch; op 86 gevallen 10 uit den beteren stand (kooplieden).
1891, Paltauf; een koopman.
1892, Juffinger; op 38 gevallen 4 uit den beteren stand.
1894, Secrétan; een vrouw in goeden doen.
1900, Baurowicz; op 100 gevallen 7 uit den beteren stand.
1906, Mayer; een dame uit de privaatpraxis.
1909, Del Rio; een man uit de privaatpraxis.
1911, Wolkowitsch; op 128 gevallen een medicus, een kamerverhuurster uit den deftigen stand en een vrouw van een politiebeambte.
1919, Finder; een arts uit Columbia.

1922, Sercer; op 86 gevallen twee employé's, een vrouw van een gemeenteambtenaar en een leerares.
1923, Barraud; twee gevallen te Lausanne van goeden huize (een geval van Poncet uit Frankrijk en een geval van Mermod uit Zwitserland).
1924, Cisler; op 75 gevallen drie vrouwen van handelaars en een rijke grondeigenaar in Polen (geval Fein).

Opmerkelijk is, dat in enkele streken bij voorkeur die bevolkingsgroepen aangetast zijn, waarbij ook andere chronische neusaandoeningen, o.a. ozaena (chronische atrophische rhinitis) een belangrijke morbiditeit bereiken, zoodat de mogelijkheid van een verband met deze ziekten van het ademhalingskanaal niet te ontkennen valt. Streit (1904) beschreef het eerst de coincidentie van beide ziekten en nam in Oost-Pruisen een patiënt met ozaena waar, bij wien na jaren zich een scleroom ontwikkelde. Galli Valerio (1911) (Mermod) en Barraud (1923) zagen veel rhinitis atroficans in canton de Vaud. Elbert, Feldmann en Gerkes (1927) vonden in Wit-Rusland een groot aantal ozaenazieken naast scleroomlijders. Wirabow (1929) beschreef een familie, waarin twee zusters aan ozaena leden en beide scleroombacteriëndraagsters(?) waren, (waarvan de eene tevens in haar serum scleroomamboceptoren bezat) en een broer, die vroeger aan ozaena leed, daarna typisch scleroomziek werd (na 6 jaar), alle drie kinderen van een sclerosmateuse moeder. Hetzelfde beschrijft Lasagna (1927) in Italië. Men zou dus in dezen zin kunnen spreken van een locaal-gepraedisponeerd terrein voor scleroominfecties (Galli-Valerio, 1911).

Hiernaast echter verlieze men niet uit het oog, dat waar van „haarden" gesproken wordt, toch dikwijls geen begrijpelijk contact van de gevallen onderling is aan te wijzen en dat de samenhang dezer haarden veelal niet duidelijk blijkt en soms uit te sluiten is. Deze specifiek menschelijke ziekte gedraagt zich dus wel in vele opzichten als een contagieuse, maar er blijft nog veel raadselachtigs, wat het verband betreft tusschen al deze wijd verspreide haarden, haardjes en solitaire gevallen. Een historisch-geographische samenhang b.v. tusschen Sumatra en het vaste land van Azië, of dat b.v. Egypte als oud cultuurcentrum in vroegere perioden tot de verbreiding dezer ziekte heeft bijgedragen, blijven niet meer dan hypothesen.

Men heeft ter verklaring van de epidemiologie van het scleroom verband gezocht met dierziekten, met name met de snuffelziekte

van het varken (Dor en Le Blanc, 1901) en Hamza (1925) beweert vooral bij dierenhandelaars in Moravië scleroom gezien te hebben, maar dit klopt niet met andere opgaven. Men heeft deze snuffelziekte met scleroom identiek gedacht en Paltauf (1891) entte cultures in den snuit van jonge varkens. echter zonder resultaat. Het is gebleken uit de onderzoekingen van Besnoit (1903) en Rehn (1909), dat deze afwijking met rhinoscleroom niets te maken heeft, maar op één lijn is te stellen met de ostitis fibrosa infantilis bij den mensch.

Plehn (1904) beschreef een, voornamelijk bij karpers voorkomende, epidemisch optredende roode buikhuidverkleuring, welke berust op een chronische septichaemie, veroorzaakt door kapselbacteriën (bacterium cyprinicida), die echter in menig opzicht afwijken van het bacterium van von Frisch, zoodat dit evenmin voor een mogelijke verklaring van de infectiebron van het scleroom in aanmerking komt (trouwens, patholoog-anatomisch is deze karperziekte een geheel andere afwijking).

Alvarez (1886) opperde de mogelijkheid, dat de ziekte haar oorsprong zou kunnen hebben bij de planten, met name in verband kon staan met de indigocultuur in Middel-Amerika. Bij het gistingsproces der indigofera tinctoria en de bewerking daarvan („le romissage et le séchage de la plante") werd een analoge kapselbacteriesoort gevonden, waarmee de lucht bezwangerd was, en het gelukte zelfs met de bacteriën van von Frisch de fermentatie der indigo te veroorzaken. Op grond van later onderzoek (1887) echter liet Alvarez deze theorie varen. Andere, fransch geöriënteerde, onderzoekers konden deze veronderstelling evenmin bevestigen. In Marokko wordt geen indigocultuur bedreven (Dekester en Martin, 1921); Brault en Masselot (1910) konden noch in de gistende indigo op von Frischsche staafjes gelijkende bacteriën vinden, noch gistten hun rhinoscleroombacteriën de indigo. In Egypte wordt wel aan de indigocultuur gedaan, maar hierover bestaan geen nadere gegevens in dit verband. Evenzoo is dit het geval op Sumatra. Dat plantenziekten in eenig verband zouden kunnen staan met het rhinoscleroom bracht Snijders (1924) ertoe entproeven met scleroombacteriën bij tabak, tomaten, papaya en erichtitis te verrichten, echter zonder succes. De plantentumoren door Erwin Smith (1912) beschreven („crown gall", „broussin", „Grind", aan den wijnstok, maar ook aan de rozen-, amandel- en perzikboom), als veroorzaakt door het bacterium

tumefaciens en vergeleken met kanker bij den mensch, doen aan het weefsel bij scleroom denken; ook hier geïnfecteerde cellen en intracellulaire ruimten vol bacteriën. Bij visschen is het SMITH gelukt tumorachtige woekeringen met deze bacteriesoort teweeg te brengen. Uit de beschrijving dezer bacteriën (1908) echter blijkt, dat het geheel andere microörganismen zijn dan het bacterium van VON FRISCH en FRIEDEMANN, BENDIX, HASSEL en MAGNUS (1915) hebben alleen meningitis en abscesvorming bij den mensch beschreven door deze bacteriën veroorzaakt. BLUMENTHAL, AULER en MEYER (1924) echter vonden in een aantal tumoren (sarcomen en carcinomen) bij den mensch, op het bacterium tumefaciens gelijkende bacteriën ,waarmee zij, evenals met het bacterium tumefaciens zelf, bij planten en dieren (muis, rat en cavia) echte tumoren meenen teweeg gebracht te hebben. De afbeeldingen der microscopische praeparaten dezer experimenteele tumoren bij de dieren zien er echter meer uit als granulatiegezwellen en vertoonen groote gelijkenis met scleroomweefsel (vele groote, blazige cellen met bleeke, degenereerende kernen). Men zal daarom goed doen een mogelijk verband van het scleroom met plantenziekten niet zonder meer te verwerpen.

Tot op het oogenblik zijn er in onze kennis omtrent de herkomst der scleroomziekte nog vele duistere punten.

Wij raken hier het voor vele infectieziekten onopgeloste probleem van de primaire bron. Een bijkans op alle deelen der aarde ten deele autochtoon optreden van rhinoscleroominfecties is maar op twee manieren te verklaren. Òf de mensch is zelf bron der infectie; in dit geval moet men een van geslacht op geslacht overgaand dragen van scleroombacteriën aannemen, waarbij door één of andere oorzaak opeens, onder invloed van begunstigende momenten, de ziekte zich kan openbaren en dan via het directe contact tot het optreden van meerdere infecties aanleiding kan geven. Òf de buitenwereld is het reservoir, waaruit de mensch zich min of meer willekeurig besmetten kan en ziek worden.

Een bepaalde rol, die de buitenwereld kan spelen in de omgeving van scleroomlijders, is nog niet aan te wijzen, maar de mogelijkheid, dat scleroombacteriën zich voor korten tijd buiten het lichaam der zieken kunnen handhaven, is af te leiden uit de relatief geringe kieskeurigheid dezer bacteriën, wat hun groeibehoeften aangaat

en daarom a priori aannemelijk, waar verregaande onzindelijkheid, gepaard aan een zekere mate van gebrek voor een contactuitbreiding, blijkbaar gunstige voorwaarden zijn. Een geprotraheerd verblijf van scleroombacteriën in de buitenwereld, waardoor de mogelijkheid van een onderduiken van vele schakels der infectieketen, eventueel voor zeer langen tijd, geschapen is en daardoor een min of meer autochtoon optreden misschien te verklaren zou zijn, lijkt als hypothese aanlokkelijk, doch is weinig aannemelijk, waar wij iets dergelijks eigenlijk alleen zien bij microben, die geen specifiek menschelijke ziekteoorzaak zijn.

Het scleroom is als scherp gekarakteriseerde, uitsluitend menschelijke ziekte immers op één lijn te stellen met b.v. de lues en de lepra. Trouwens, de ervaring leert tot dusver, dat de z.g. „banale" kapselbacteriën van VON FRISCH weliswaar veel overeenkomst vertoonen met juist in de buitenwereld bij voorkeur voorkomende bacteriën-soorten, maar daarvan toch scherp te onderscheiden zijn, en zeker niet zoo „banaal", dat een aantoonbaar ubiquitair voorkomen in de omgeving van scleroomlijders tot nu toe mogelijk is geweest. Dit is aan het einde van het vorige hoofdstuk nader besproken. Misschien kunnen deze bacteriën alleen onder zeer bepaalde omstandigheden in de buitenwereld blijven voortbestaan en als zoodanig wint de epidemiologie van het scleroom aan belangwekkendheid. Een beperkt saprophytisch voorkomen van scleroombacteriën bij den mensch lijkt niet onwaarschijnlijk; vooral latere onderzoekers veronderstellen een lang latent stadium der ziekte, soms gekenmerkt door een rhinitis atroficans, en waarbij kapselbacteriën in den neus en neuskeelholte gevonden kunnen worden. Alleen WIRABOW (1929) meende in dergelijke gevallen ook VON FRISCHsche staafjes aangetoond te hebben, echter ons insziens niet voldoende overtuigend, zoodat tot op het oogenblik een saprophytisch voorkomen van scleroombacteriën bij den mensch, hoewel zeer goed mogelijk, nog niet bewezen is.

Misschien heeft GALLI-VALERIO gelijk en kunnen (maar dan sprongsgewijze) FRIEDLÄNDERbacteriën in de ademhalingswegen van daarvoor gepraedisponeerde personen van karakter veranderen en worden tot rhinoscleroombacteriën. Wij zijn min of meer gewoon het ontstaan der soorten bij de microben onbewust in de

praehistorie te verplaatsen, maar de feiten maken het in sommige gevallen moeilijk deze voorstelling te blijven handhaven. Dat het scleroom een „nieuwe" ziekte is, is moeilijk met zekerheid te zeggen, echter is bijna zeker, dat een uitgebreidheid van voorkomen en een progressief karakter der endemiën, zooals gedurende de laatste 30 jaar is waargenomen, zoo zij in vroeger eeuwen waren voorgekomen, bij dit veelal zoo treffend ziektebeeld haar sporen in de geschiedenis zouden hebben achtergelaten. Het is daarom o. i. niet onaannemelijk, dat wij met het scleroom een relatief nieuwe ziekte bij den mensch waarnemen, waarvan het aetiologisch moment nog in voortdurenden staat van ontstaan (specialisatie) verkeert uit zeer verwante, weinig specifieke, labiele saprophyten bij den mensch en als zoodanig overal op aarde min of meer autochtoon optreedt, alhoewel wij voor een dergelijke zienswijze geen bewijzen kunnen leveren (met name is dit niet in de cultuur waargenomen) en ook geen sprekend analogon kennen in de geschiedenis der geneeskunde.

Naar aanleiding van het haardgewijs voorkomen der ziekte in streken met primitieve zindelijkheidsgewoonten en onder de arme lagen der bevolking, dienen nog enkele punten overwogen te worden.

De overdragingsmogelijkheid is ook voor neusbacteriën onder die omstandigheden zeer ruim; de infectiedichtheid en de snelheid van de passage door zulk een menschengroep zullen dus groot zijn. De laatste factor kan van belang zijn voor de stijging der virulentie, de eerste voor de grootte van de besmettende dosis. De beteekenis dezer beide factoren is o.a. bij de meningitis cerebrospinalis epidemica zeer duidelijk gebleken. In de dichte scleroomhaarden in Oost-Europa zullen zij van belang kunnen zijn, voor de spaarzame, zoo moeilijk te begrijpen, gevallen b.v. op Sumatra (waar het woord „haard" voor de vaak 100 K.M. van elkaar gevonden sporadische gevallen voorloopig nog wat euphemistisch klinkt) kan men dit bezwaarlijk zonder meer aannemen. Een nader vergelijkend onderzoek der neusflora op kapselbacteriën in scleroomvrije kampongs en zulke, waar de gevallen zijn voorgekomen, zou dáár in het bijzonder gewenscht zijn.

Een tweede punt is de toestand der menschen in de streken onder de groepen, waar het scleroom voorkomt; met name de voedingstoe-

stand. In Rusland en Polen is het scleroomgebied tevens een gebied, waar onderde armen de avitaminosis A nog al eens wordt waargenomen, in Noord-Italië en Egypte een gebied, waar de pellagra wordt gezien en ook elders komt het scleroom voor in streken (de tropen), waar voedingstekorten licht mogelijk zijn. Dat hierdoor de ontvankelijkheid voor infectie sterk beïnvloed kan worden is bekend, in het bijzonder b.v. voor de pneumococcen, maar misschien ook voor kapselbacteriën, zooals uit de waarnemingen van BRADFORD (1928) gebleken is. Deficientie in het voedsel van het vitamine A was voor caviae een begunstigend moment voor het optreden van sepsis en etteringen, veroorzaakt in het bijzonder door kapselbacteriën van het type bacterium pneumoniae FRIEDLÄNDER. Het is dus niet onmogelijk, dat hierdoor ook een grootere ontvankelijkheid voor het scleroom wordt geschapen en in ieder geval zou men hiermee experimenteel bij nieuwe proeven op apen en andere dieren rekening kunnen houden.

Zoowel in Oost-Europa (Wit- en Centraal-Rusland, Galicië, de Oekraine) als elders, in Amerika (Chili, Centraal-Amerika) zijn de endemiën van een min of meer progressief karakter en vele mededeelingen van lateren datum maken gewag van het in kort tijdsverloop zien van vele gevallen. SCHRÖTTER (1924) heeft daarom het initiatief genomen tot de vorming van een internationale conferentie, te Weenen te houden, welke de organisatie van den strijd tegen het scleroom in het groot voor oogen heeft. Verspreiding van circulaires naar alle dermatolaryngologische instituten (door de hygiënecommissie van den Volkenbond), waarin alle epidemiologisch en klinisch van belang zijnde data voor deze ziekte genoemd worden (familiaire gevallen, jeugdinfecties, aantal nieuwe gevallen, verband tusschen de gevallen, primaire localisaties, progressiviteit, mortaliteit, doodelijke stenosen, enz.) naast vragen, die op de bacteriologie, de experimenteele pathologie en het biologisch verband met ozaena en granuloma venereum betrekking hebben, zal ons een vollediger overzicht van de verbreiding van het scleroom kunnen verschaffen en misschien waardevolle aanknoopingspunten voor de bestudeering der epidemiologie en prophylaxis.

De epidemiologie van het rhinoscleroom immers, vormt een nog weinig afgerond geheel. Daar waar de ziekte endemisch voorkomt,

heeft men een zekere training om de diagnose te stellen. Het is duidelijk, dat waar deze afwijking oppervlakkig beschouwd met andere meer algemeen voorkomende aandoeningen der bovenste luchtwegen als lues, tuberculose, lupus e.a., gemakkelijk dreigt verwisseld te worden, de herkenning van dit ziektebeeld in streken, waar de verbreiding een zeer ijle is, achterwege blijven kan. Temeer geldt dit voor gebieden, waar het scleroom tot nog toe niet gesignaleerd is, zooals in Centraal- en Zuid-Afrika, China, Perzië, Arabië, Australië en vele andere tropische en subtropische gewesten. Vooral ook geldt dit, omdat het scleroma respiratorium een zeer langzaam progressieve ziekte is en meestal beperkt gelocaliseerd in zijn optreden, zoodat een langere observatietijd noodig kan zijn en het opsporen der infectie in minder bekende gebieden veelal van het toeval zal afhangen, in het bijzonder in die gevallen, waar het typisch neusscleroom à la HEBRA op den achtergrond staat en de aandoening der diepere luchtwegen het ziektebeeld beheerscht.

Het scleroom, vaak alleen beschouwd als een interessante zeldzame afwijking, zooals b.v. ichthyosis congenita, blijkt een ziekte van een min of meer kwaadaardig karakter en met een positieve neiging tot progressief endemisch optreden, die in de toekomst een bedreiging vormt voor bepaalde gebieden. Het sclerooomprobleem is als zoodanig een vraagstuk van algemeen belang.

HOOFDSTUK IV.

HET RHINOSCLEROOM IN NEDERLANDSCH-INDIË.

„Ein eigentümliches
Neugebilde der Nase."

(Hebra, 1870.)

De gevallen ter sumatra's oostkust.

Sinds Snijders en Stoll in 1918 het eerste geval van rhinosclerooom in Nederlandsch-Indië beschreven, is nog zesmaal in den loop der jaren deze diagnose gemaakt, telkens ter Oostkust van Sumatra. Achtereenvolgens zullen deze gevallen hier nader besproken worden.

Geval I. (Dr. Stoll, 1918). Een maleische vrouw uit Asahan (Tandjong Balei), ongeveer 45 jaar oud.

Pat. kwam op de polikliniek van Dr. Knebel ter verkrijging van salversaan-injecties wegens een eigenaardige harde zwelling van neus en bovenlip, welke zeer geleidelijk en zonder pijn in den loop der jaren ontstaan was. De neusgaten waren verstopt en de vergrootte en verharde bovenlip stak als een tapirsnuit vooruit; het lippenrood was gespaard gebleven. De patiënte werd door Dr. Stoll geopereerd; het was mogelijk ongeveer het geheele tumorcomplex weg te nemen, waarbij bleek, dat het processus alveolaris maxillae gedeeltelijk geïnfiltreerd was en zich uitloopers hadden gevormd in het neusslijmvlies, welke met den scherpen lepel verwijderd werden. Een plastiek viel voordeelig uit; de wondgenezing was snel en ongestoord.

Er rees vermoeden, dat men met iets bijzonders te maken had,

waarom het praeparaat, gefixeerd in formaline, ter onderzoek naar het Pathologisch Laboratorium te Medan werd opgestuurd, waar de diagnose scleroom gesteld werd. De vrouw heeft zich nadien niet meer vertoond en was ook niet meer op te sporen, zoodat bacteriologisch naonderzoek niet mogelijk was.

Macroscopisch bestond het praeparaat, dat de bovenlip, het onderdeel van den weeken neus met de beide verstopte neusgaten en een deel van het verhemelte omvatte, uit een gelijkmatig kraakbeenhard weefsel, dat er echter wit spekachtig uitzag en niet de blauwachtig doorschijnende kraakbeentint vertoonde. Het was betrekkelijk bloedarm en ging diffuus in de omgeving over, behalve op sommige plaatsen waar een scherpe afgrenzing bestond ten opzichte van het normale en vertoonde geen bloedingen of verweekingen. Bij doorsnijden was dit weefsel niet draderig en knarsend als bindweefsel van die consistentie zou zijn.

Microscopisch bestaat het weefsel uit een massaal plasmacelinfiltraat met bindweefselschotten en van een wisselenden vaatrijkdom. Hierin komen vele gaten voor, die ten deele groote, bleeke cellen met een schuimig protoplasma en een ontaardende, vaak pyknotische, stervormig ingedeukte kern bevatten, waardoor de gedachte aan rhinoscleroom wakker geroepen werd (cellen van Mikulicz). In deze gaten, die voor een ander deel als lymphspleten en -vaten zijn op te vatten (daar men soms nog endotheelkernen aan den rand ziet en zij gestold eiwit in het lumen kunnen bevatten) alsook in deze schuimig ontaarde cellen (maar hierin betrekkelijk zelden) en ook in brokken hyaline massa, bevinden zich bacteriën. Wat de lympspleten aangaat, zijn deze vaak in kransen gerangschikt, die den wand bekleeden. Zulk een kransstand, ziet men ook tegen den wand van „vacuolen" in een aantal Mikuliczsche cellen. Deze bacteriën, soms met zeer fraai zichtbare kapsels voorzien, (vooral wanneer zij in hyaline massa's gelegen zijn) zijn steeds Gram-negatief (bacteriën van von Frisch). Vaak ziet men korte diplo-vormen in een gemeenschappelijke kapsel gelegen. In het haematoxyline-eosine-praeparaat zijn zij, hoewel flauw gekleurd, toch met het immersie-systeem redelijk goed te zien. Zij laten zich goed kleuren met Heidenhain's haematoxyline, met Pfeiffer's carbolfuchsine en fraai volgens Nicolle's carbolthionine-methode, welke laatste kleuring echter zeer vergankelijk is. Volgens de Levaditi-methode zijn de bacteriën bijzonder duidelijk zichtbaar te maken.

Het plasmacelinfiltraat vertoont vele hyaline-bollen van verschillende grootte, ten deele nog in duidelijke plasmacellen gelegen (waarbij soms de kern platgedrukt is), ten deele vrij in het weefsel (hyaline cellen en bollen van PELLIZARI). Er zijn alle mogelijke overgangen waar te nemen tusschen de kleine eosinophiele korrels in plasmacellen en deze groote hyaline bollen (zooals NOYES, 1890, het eerst met nadruk heeft betoogd). Soms zijn plasmacellen aan één kant hyaline ontaard, naar het schijnt daar, waar zij naar een bacteriënhoopje zijn toegekeerd.

In dit geval gelukte het niet een plausibele reeks van overgangen te vinden tusschen plasmacellen en cellen van MIKULICZ. De beelden, die men ziet, maken het waarschijnlijker, dat deze schuimcellen, althans voor het grootste gedeelte, zijn op te vatten als degenereerende macrophagen van endothelialen of bindweefselachtigen oorsprong. Niet zelden schijnen zij twee, een enkele maal drie of meer kernen te bevatten; soms ziet men in de schuimige protoplasma-massa, behalve de veelzijdig ingedeukte kern, ook één of meer polynucleaire leucocyten of andere cellen. Aan den uitersten rand van het praeparaat, op plekken waar de cellen van MIKULICZ in groot aantal onmiddellijk tegen elkaar gelegen zijn (als een honigraat), ziet men een deel dezer cellen doorgesneden. De kern van zulk een doorgesneden cel hangt dan nog door middel van protoplasmadraden aan het overgebleven deel van den „wand", waarvan de beide uiteinden als de beenen van een hoefijzer vrij uitsteken. Deze „wanden" zijn bij dierlijk weefsel moeilijk als celwanden te beschouwen (deze kennen wij n.l. alleen bij de cellen van de chorda dorsalis), in tegenstelling met het plantenweefsel, waarmee zulk een gedeelte van het praeparaat sterke gelijkenis vertoont. Wij moeten dus uit dergelijke beelden besluiten, dat de cellen van MIKULICZ wel in gepraeformeerde holten zullen liggen of althans door een als wand imponeerende weefselstof omgeven zijn.

Het algemeene beeld wisselt in zooverre, dat men in de oudere gedeelten kleinere plasmacelophoopingen vindt, door talrijke dunnere en dikkere bindweefselbalken doorkruist, welk bindweefsel soms hyalin veranderd is, terwijl in de jongere, perifere deelen van het veel massiever plasmacelinfiltraat meer vaatjes aanwezig zijn, slechts dunne bindweefselschotjes en veel cellen van MIKULICZ, soms min of meer in banden gerangschikt. Op verschillende plaatsen aan de periferie, waar het infiltraat ijler is, zijn de plasmacellen

niet meer als epitheelcellen tegen elkaar afgeplat maar bestaan er ruimten tusschen, waarin men de sappige bindweefselcellen en de jonge capillairen zien kan. Op die plaatsen vindt men ook vrij veel polynucleaire leucocyten en soms vrij wat mestcellen. In de oudere gedeelten met meer bindweefsel zijn de bacteriën zeer spaarzaam, in de jongere gedeelten veel rijkelijker aanwezig.

Op dit merkwaardig en typisch microscopisch beeld werd de diagnose scleroom zonder moeite gesteld.

Dit geïsoleerde geval in Ned.-Indië, waarvan de herkomst een raadsel is, deed het vermoeden rijzen, dat zich wel meerdere gevallen onder de inheemschen zouden laten vinden, waarnaar een onderzoek werd ingesteld. Geen der artsen ter Sumatra's Oostkust had echter een dergelijk geval eerder gezien; in de lepra-asylen, waar zonderlinge huid- en neusafwijkingen kunnen verdwalen (b.v. gangosa) werden geen verdachte gevallen gevonden; in de oude Ned.-Indische literatuur zocht men het scleroom tevergeefs.

Geval II. (Dr. Doorenbos, 1923). Een maleische vrouw, eveneens uit Asahan (kampong Simpang Ampat bij Tandjong Balei), ongeveer 40 jaar oud.

Pat. kwam in het hospitaal Kisaran met een enorm sterke misvorming van het onderste neusdeel en een dusdanige vergrooting der bovenlip dat deze tot onder de kin hing en de voedselopname bemoeilijkte. De voorste helft van het verhemelte was knobbelig verdikt en bleek in het midden iets geulcereerd te zijn. Aan den kaakhoek waren links twee knikkergroote harde klieren te voelen, welke met de kaak vast verbonden schenen. De afwijking was voor ongeveer drie jaar langzaam begonnen, na een verwonding van de neusrug door een boomtak. Gedurende den laatsten tijd had pat. last van een dreigende dubbelzijdige neusverstopping, waarom zij, ter voorkoming van het dichtgroeien, een houten pen gebruikte, die beurtelings een halven dag links en rechts in de nares gedragen werd, waardoor de neus doorgankelijk bleef (een typisch staaltje van rationeele volksgeneeswijze!). Behalve de purperen neusvleugels, die vrij vast waren, was de zwelling min of meer week en niet hard zooals bij het eerste geval, en licht bloedend. Daar er aan radicaal-operatie niet te denken viel, verwijderde Dr. de

JONG de tapirsnuitachtige vergrooting der bovenlip, waardoor de voedselopname vergemakkelijkt werd. Deze wond genas voorspoedig.

Uit het slijm van den neus werd een cultuur verkregen, waarbij de koloniën van kapselbacteriën sterk overwogen. Uit het weefsel zelf en van de sneevlakte bij de operatie werden deze zelfde kapselbacteriën in rijkelijke reincultuur gemakkelijk geïsoleerd, welke stam „Kisaran" alle eigenschappen van typische rhinoscleroombacteriën bezit, zooals later zal blijken.

Patholoog-anatomisch was de diagnose gemakkelijk te stellen. Microscopisch is het beeld typisch rhinoscleroom; een plaatselijk dicht plasmacelinfiltraat met veel hyaline bollen, MIKULICZsche cellen en groepen van VON FRISCHsche bacteriën, voornamelijk in de weefselspleten gelegen en soms ook in deze cellen. Dit weefsel strekt zich uit tot vlak onder den epidermis, die er zelf vrijwel normaal uitziet, behoudens op sommige plaatsen, waar afplatting der papillen te zien is. Het plasmacelinfiltraat is op vele plaatsen minder dicht dan in het eerste geval; de cellen van MIKULICZ zijn vaak in keten en netverband gerangschikt en in veel grooter aantal aanwezig. Op sommige plaatsen zijn deze cellen rijkelijk voorzien van bacteriën, op andere veel minder of niet. Neutrophiele leucocyten zijn niet zeldzaam, vooral in de gebieden rijker aan vaatjes; hier en daar worden nogal wat eosinophiele leucocyten aangetroffen en ook mestcellen.

Er werden hier evenmin duidelijke overgangen van plasmacellen naar cellen van MIKULICZ gezien, als in het eerste geval. Wel is het ontstaan der hyaline bollen in de plasmacellen weer fraai te vervolgen; soms ziet men zeer groote hyaline bollen, tot 30μ toe. In de plasmacellen bevindt zich hier en daar een eosinophiele korreling, die sterk aan die der eosinophiele leucocyten herinnert, doch veelal zijn de korrels grooter en geringer in aantal. Om gloea's met bacteriën ziet men plasmacellen, die weinig van teekening veranderd zijn, maar in hun geheel min of meer gehyaliniseerd. Plasmacellen met twee kernen zijn geen zeldzaamheid, plasmacellen met drie kernen komen voor. Ook cellen met kerndeelingen worden gezien, waarvan het echter niet zeker is uit te maken of dit plasmacellen zijn, al krijgt men wel eens dien indruk.

De bacteriën zijn in de met haematoxyline-eosine gekleurde praeparaten flauw te herkennen, beter in de HEIDENHAIN-praeparaten, fraai in de carbolthionine- en de LEVADITI-praeparaten. Ook hier zijn

zij in de straffere deelen minder, in de meer sappige deelen rijkelijk aanwezig.

Pat. werd eens per week gedurende een half jaar met Röntgenstralen behandeld door Dr. DE JONG en door SNIJDERS, met een autovaccin, ten slotte in hooge doseering (100 tot 500 millioen kiemen), zonder dat lokale of algemeene reacties bij deze injecties optraden. Het resultaat was, dat er geen teruggang van de resteerende zwelling gezien werd, echter leek deze in den loop der behandeling iets minder sappig te worden en werd geen voortschrijding van het proces geconstateerd, zoodat mogelijk toch een remming der verdere uitbreiding heeft plaats gehad.

Bij doorzoeken der kampong (Dr. DOORENBOS), waar de patiënte vandaan kwam, werden geen andere gevallen gevonden en ook leverde dit onderzoek geen nadere aanknoopingspunten op voor de aetiologie.

Geval III. (1ste geval Dr. PANETH, 1924). Een Batakvrouw (Pekenaken) van de Karohoogvlakte (kampong Boelan Djahe), 35 tot 40 jaar oud.

Pat. meldde zich met klachten over neusverstopping met dunvloeibare, bloederige afscheiding, welke sinds geruimen tijd bestonden. Bij onderzoek bleek een verdikking en verharding van het voorste deel van het septum nasi en min of meer van de linkerneusvleugel te bestaan, waardoor de linker neusgang vernauwd was.

Het klinisch vermoeden: rhinoscleroom, kon patholoog-anatomisch door proefexcisie bevestigd worden. Men vindt hier microscopisch een massief plasmoom met vele Russelsche lichaampjes, veel cellen van MIKULICZ en de kapselbacteriën in deze cellen en in de weefselspleten. Vaak liggen de bacteriën in kransen gerangschikt en hier en daar zijn diplovormen te zien.

Onderzoek in de kampong der patiënte naar andere gevallen, bleef vruchteloos. Ook was onder de bevolking niets van „rare" neuzen bekend.

Geval IV. (vermoedelijke geval Dr. BAIS, 1924). Een Batakvrouw uit Simeloengoen (kampong Tiga Ras), ongeveer 30 jaar oud.

Pat. vertoonde een sedert eenige jaren bestaande belangrijke, vast-elastische zwelling van in- en uitwendige neus, welke iets over-

ging op de bovenlip; de neusgaten waren verstopt. Er was nergens ulceratie opgetreden. De zwelling was spontaan onpijnlijk, maar bij druk eenigszins gevoelig.

Klinisch typisch rhinoscleroom, kon de diagnose niet nader bevestigd worden, daar de patiënte, die terug zou komen voor proefexcisie, zich niet meer vertoonde.

Geval V. (Dr. POTT-HOFSTEDE en Dr. WOLFF, 1927). Een Javaansche vrouw, sinds 15 jaar op de onderneming Tandjong Bringin, Langkat, 35 tot 40 jaar oud.

Pat. werd ter gelegenheid van een ondernemingsinspectie toevallig ontdekt. Ze vertoonde een verdikking en verharding van het voorste weeke neusdeel, met een bijna totale afsluiting der neusgaten en een harde infiltratie van een deel der bovenlip. Het proces had zich voortgezet op het verhemelte en langs de beide traankanalen. Reeds vóór haar vertrek uit Java (Ngandjoek; Kediri, Midden-Java) zou zij het begin der ziekte hebben opgemerkt. Voor jaren had pat. elders enkele malen een neosalvarsaankuur doorgemaakt, zonder dat dit eenig gunstig effect op de ontwikkeling der afwijking gehad had.

Dr. WOLFF zond ons de foto's, weefselstukjes en de reincultuur uit het weefsel aangelegd (stam „Tandjong Bringin"). Microscopisch en bacteriologisch werd dus de diagnose bevestigd.

Microscopisch is een vrij dicht plasmacelinfiltraat aanwezig, waarin opvallend veel groote plasmacellen voorkomen. Het aantal cellen van MIKULICZ is vrij aanzienlijk. De „protoplasmadraden" der MIKULICZsche cellen zijn in de vochtige GIEMSA- en thionine-praeparaten metachromatisch rood gekleurd. Overal in de praeparaten worden nogal wat polynucleaire leucocyten aangetroffen en hier en daar mestcellen. De bacteriën zijn in kransen en soms in duidelijke gloea's gelegen en maar enkele malen overtuigend in cellen van MIKULICZ. Met carbolthionine, volgens de vochtige GIEMSA-methode en met de HEIDENHAIN-kleuring zijn de bacteriën gemakkelijk zichtbaar te maken. In de haematoxyline-eosine-praeparaten zijn zij zeer flauw te zien; in de LEVADITI-praeparaten, in tegenstelling met de andere gevallen, weinig duidelijk.

Dit geval werd met malaria behandeld en daarna met stibenyl.

Op de onderneming was deze vrouw de eenige met een dergelijke neusafwijking.

Geval VI. (2de geval Dr. PANETH, 1927). Een Batakvrouw (Goepoeang) uit Simeloengoen, ongeveer 40 jaar oud.

Pat. vertoonde sinds ongeveer 6 jaar een toenemende weeke woekering in de linker neusholte, ongeveer als een oedemateuse polyp, waardoor het linker neusgat geheel verstopt was en de neusvleugel naar buiten gedrongen. Het gezwel werd geëxcochleëerd, wat voor een paar maanden verlichting gaf, waarna met een tartarus-emeticus-kuur werd aangevangen. Het onderzoek van het verwijderde weefsel bevestigde de diagnose rhinoscleroom.

Microscopisch blijkt het weefsel te bestaan uit een plasmacelinfiltraat, echter over het algemeen niet zeer massief en met weinig bindweefsel, waardoor de weeke consistentie te verklaren valt. Verder zijn alle typische scleroomkenmerken aanwezig. Tusschen het infiltraat vindt men nogal wat polynucleaire leucocyten, op sommige plaatsen zelfs veel. In de plasmacellen kan men de vorming der hyaline bollen goed vervolgen; sommige cellen zijn in hun geheel gehyaliniseerd. Enkele der groote plasmacellen vertoonen een eenigszins schuimig veranderd protoplasma; dit zijn de beelden die waarschijnlijk hebben geleid tot de opvatting, dat cellen van MIKULICZ uit plasmacellen zouden kunnen ontstaan. Het kerntype der MIKULICZsche cel pleit hier echter niet voor en zulke „overgangsstadia" zijn zeker zeldzaam. In vele plasmacellen ziet men naast de min of meer excentrisch gelegen kern een heldere zône met een zeer vage, min of meer draderige, teekening. Hier en daar ziet men tusschen de cellen en ook wel in kleine vaatjes hyaline gestolde massa's, waarin soms fraai bacteriën met kapsels te zien zijn. In plasmacellen echter, worden nooit bacteriën gevonden, evenmin als in de andere gevallen. De MIKULICZsche cellen zijn vrij veel aanwezig. In de GIEMSA-praeparaten zijn hun „protoplasmadraden" weer veelal rood gekleurd. Evenzoo met thionine. Zij bevatten soms meerdere fraaie gloea's.

De bacteriën zijn rijkelijk te vinden, in sommige gedeelten zeer veel en diffuus verspreid en dikwijls in diplovorm gelegen. Zij kleuren zich in de vochtige GIEMSA-praeparaten soms blauw, soms metachromatisch paars. In de LEVADITI-praeparaten zijn de bacteriën opvallend mooi zichtbaar te maken.

In het weefsel worden temidden der plasmacellen spaarzaam reuzecellen aangetroffen, van het type der vreemde-lichaamsreuzecellen. Sommige dezer cellen bevatten zeer mooi kogelronde gloea's

met bacteriën, waaromheen de kernen, die weinig van structuur veranderd zijn, samengedrongen liggen. In de nabijheid van deze cellen komen nogal wat polynucleaire leucocyten voor. Er zijn geen afwijkingen van tuberculeuzen aard. Tuberkelbacteriën worden niet gevonden.

In sommige gedeelten der praeparaten, waar de plasmacellen wat schaarscher zijn en veel capillairen te zien zijn, met jonge bindweefsel-cellen er omheen, polymorphkernige leucocyten en mestcellen, gelijkt het beeld veel op dat van jong granulatieweefsel. Waarschijnlijk zijn dit de jongere, meer „acute", gedeelten. Deze leucodiapedese is ook door andere onderzoekers beschreven en wordt opgevat, niet als een secundair ontstekingsverschijnsel, maar behoorend bij de versche scleroominfiltratie (Sercer, 1928).

Geval VII. (vermoedelijke geval Dr. Buma, 1923).

Terwijl wij bezig waren met de bewerking van ons materiaal, deelde Dr. Buma ons mede, in het jaar 1923 op de polikliniek te Padang Boelan (door Dr. Knebel indertijd begonnen, en waar ook ons eerste geval ter waarneming kwam) een Batakker, een man van ongeveer 30 jaar, te hebben gezien, die een zeer merkwaardige aandoening van den neus en de bovenlip vertoonde, welke reeds geruimen tijd bestond, en waarop hij toen geen zekere diagnose wist te stellen. De kennisneming echter van de bovenbeschreven eerste twee gevallen, deed hem achteraf de diagnose rhinoscleroom hoogstwaarschijnlijk achten. Op de foto's, die hij ons toezond, ziet men inderdaad een min of meer symmetrische misvorming van neus en bovenlip, die zeer sterk aan scleroom doet denken, terwijl bovendien het rechter traankanaal is aangetast (zwelling in rechter medialen ooghoek). Volgens Dr. Buma was het weefsel van neus en bovenlip kraakbeenhard geïnfiltreerd, vertoonde geen verweeking, of ulceratie en was onpijnlijk. In de pharynx werden geen afwijkingen gevonden en er bestonden geen klierzwellingen. De algemeene toestand van den patiënt was goed. De man heeft zich aan de verdere waarneming onttrokken. Maar ook zonder patholoog-anatomisch onderzoek achten wij, op grond der foto's en der klinische waarneming, het met Dr. Buma zeer waarschijnlijk, dat wij hier met een 7de geval van rhinoscleroom ter Sumatra's Oostkust te maken hebben.

Wij zullen deze gevallen achtereenvolgens pathaloog-anatomisch, klinisch en epidemiologisch nader beschouwen, terwijl de beschrijving van de culturen der gevallen II en V is opgenomen in ons bacteriologisch onderzoek. (Hoofdstuk V).

Wat de *pathologische anatomie* aangaat, zijn hier nog enkele samenvattende opmerkingen te maken. In onze vijf, microscopisch onderzochte, gevallen is de afwijking te karakteriseeren als een, direct onder de intacte huid of het intacte slijmvlies beginnend, granulatiegezwel, dat hoofdzakelijk uit plasmacellen bestaat en geen massale, regressieve verandering vertoont (behalve een aanzienlijke vacuolaire, tendeele zeker slijmige, degeneratie der cellen van MIKULICZ). De plasmacellen neigen tot sterke hyaline degeneratie; zij bevatten echter nimmer bacteriën. Plaatselijk, en vooral in de gevallen III en VI, vertoont het weefsel gelijkenis met jong granulatieweefsel (sappig weefsel met jonge bindweefselcellen, vaatspruiten en vrij wat polynucleaire leucocyten en mestcellen) waarin men verstrooid veel plasmacellen aantreft en nesten en ketens van „MIKULICZsche cellen". Deze gedeelten en deze gevallen verkeeren blijkbaar in een betrekkelijk jong stadium van ontwikkeling.

Tusschen de plasmacellen komen in zeer wisselenden rijkdom de z.g. cellen van MIKULICZ voor, vaak gelegen („uitgespannen") in de mazen van een eigenaardig netwerk van onduidelijke herkomst, dat als een honigraatachtig wandensysteem imponeert. In VAN GIESON-praeparaten kleurt dit zich tendeele rood, zoodat bindweefsel-vezels zeker aan de vorming bijdragen. Ofschoon wij de mogelijkheid niet geheel willen ontkennen, dat een cel gelijkend op dit type wel eens uit een schuimig degenereerende plasmacel zou kunnen ontstaan, lijkt ons dit zeker niet de gewone genese te zijn. De kernen van de cellen van MIKULICZ lijken niet op die van plasmacellen; zij zijn bleeker en voor zoover zij niet pyknotisch geschrompeld zijn, groot en soms boonvormig en vertoonen dan meer gelijkenis met endotheelcel- of fibroblastkernen. De cellen van MIKULICZ zijn daarom o.i. in het algemeen op te vatten als degenereerende macrophagen en vergelijkbaar met soortgelijke cellen bij het granuloma venereum, hoewel de cellen daar solieder lijken en een „wandsysteem" missen. Voor de kleine „MIKULICZsche cellen", waarin geen bacteriën voorkomen en die een kleine pyknotische kern hebben, is het echter niet onmogelijk, dat ze uit schuimig gedegenereerde groote plasmacellen zijn ont-

staan (de grootte der plasmacellen kan varieeren van 8 tot 20μ).

Men kan zich zelfs afvragen of de „cellen van MIKULICZ" wel steeds als cellen in den gewonen zin zijn op te vatten en of men vaak niet veel eer te doen heeft met een holtensysteem in bindweefsel, waarin een draderig en schuimig gestolde eiwit- en slijm-massa ligt, die op de knooppunten der draden kernen draagt, wier herkomst ten gevolge der degeneratie moeilijk is vast te stellen. In dit holtesysteem treft men dan spaarzamer beter herkenbare cellen aan, ook gelegen in deze schuimmassa. vooral polymorphkernige leucocyten. Ook ziet men er af en toe hyalingestolde massa's in en verder bacteriën in zeer onregelmatige verdeeling en rangschikking, vaak in gloea's of kransstand. Nader onderzoek, in het bijzonder van het versche weefselsap der geëxstirpeerde stukken, als ook van de deppraeparaten van een versch sneevlak, zal over de werkelijke gedaante der z.g. „cellen van MIKULICZ" uitsluitsel moeten geven. De gelegenheid daartoe ontbreekt ons thans, omdat wij alleen nog over gefixeerd materiaal beschikken.

In het 6e geval zijn spaarzaam reuzecellen waargenomen, waarin soms meerdere bacteriën-gloea's voorkomen. Deze cellen zijn, voor zoover ons bekend is, niet eerder bij het scleroom beschreven; wel zijn complicaties met tuberculose waargenomen, waarbij reuzecellen in het weefsel voorkwamen, waarvan hier echter geen sprake was.

Wat de bacteriën aangaat, deze zijn in alle gevallen aanwezig en hoofdzakelijk in groepjes tezamen, gelocaliseerd in de weefselspleten (soms als kluiten in een hyaline massa), in de lymphvaten (als kransen bacteriën) en in de „cellen van MIKULICZ" (vaak meer netvormig gerangschikt, maar ook wel in gloea's of kransstand). Zij zijn veel rijkelijker in de jongere en sappiger deelen der afwijking, waar ook de „cellen van MIKULICZ" het talrijkst zijn. Niet in alle gevallen en niet in alle deelen van het weefsel bij eenzelfde geval, zijn de bacteriën even rijkelijk aanwezig, zoodat zij niet in alle sneden en niet overal even gemakkelijk te vinden zijn. Deze kapselbacteriën zijn de uitsluitend aantoonbare microorganismen; ook met de LEVADITI-zilvermethode en ook in de diepte der infiltratie zijn geen andere microben aangetroffen. De bacteriën van VON FRISCH maken dus in onze gevallen eveneens den indruk tot het wezen van het scleroom te behooren. Zij zijn in de coupes gemakkelijk te kleuren met PFEIFFER's carbolfuchsine (3 druppels carbol-fuchsine op 10 cM^3 water, differentieeren in azijnzure alcohol 1 : 1000), met carbolthionine volgens NICOLLE

(in de paraffinecoupes, echter niet houdbaar; de kapsels zijn rood, de bacteriën blauwviolet, de kernen blauw), vooral fraai volgens de oude methode van LEVADITI, (behalve in het geval V), met de vochtige GIEMSA-methode (de bacteriën zijn zwak blauw, soms metachromatisch paars) en min of meer met haematoxyline. Soms zijn de bacteriën pas duidelijk herkenbaar na zeer intensieve kleuring. De ontkleuring volgens GRAM is afhankelijk van de methode van fixatie. In alcohol of formaline gefixeerd weefsel, zijn de bacteriën volgens de officieele GRAM-kleuring steeds GRAM-negatief (bacteriën in hyaline stof zijn min of meer GRAM-positief en hebben een langere alcoholontkleuring van noode). In met osmiumzuur of MÜLLER-vloeistof gefixeerde praeparaten, verschijnen de bacteriën, wanneer zij niet energisch met alcohol ontkleurd worden, grijs-blauw. De oudere opgaven over GRAM-positieve rhinoscleroombacteriën in het weefsel, staan naar waarschijnlijkheid in verband met dergelijke fixatiemethoden en met een minder officieel toegepaste kleuring volgens GRAM (zooals o.a. de kleuring welke ALVAREZ, 1885, toepaste).

Morphologisch is het type der bacteriën in het weefsel in alle gevallen hetzelfde. Het zijn korte, vrij dikke staafjes met afgeronde einden die soms fraai de kapselhof vertoonen, vooral wanneer zij liggen in hyaline gestolde massa's en die dikwijls in diplovorm voorkomen. De kapsels zijn niet altijd even duidelijk te zien; vooral in osmiumzuur gefixeerde, maar ook in met andere fixatievloeistoffen behandelde, weefselstukjes echter meestal hier of daar aantoonbaar.

Door punctie van de tumor (geval II) en van de sneevlakte en uit het weefsel van het versche operatiepraeparaat (geval II en V), maar ook uit het neusslijm (geval II) gelukte het gemakkelijk, in de twee daarop onderzochte gevallen, een reincultuur aan te leggen, waarin de kapsels der bacterien evenzoo aantoonbaar zijn. Deze kapsels zijn dus niet als een reactieproduct van het lichaam op te vatten. De beide Sumatra-stammen zullen blijken cultureel en serologisch in bijzonderheden overeen te komen met authentieke culturen van VON FRISCHsche bacteriën. (Hoofdstuk V).

In het serum der 2de patiënte waren voor de bekapselde eigen stam geen agglutininen aantoonbaar, ook niet na de vaccinebehandeling. Een complementbindingsreactie werd niet verricht.

We waren in de gelegenheid ook van het *granuloma venereum*, een aandoening, die in haar haardsgewijze optreden en den patholoog-anatomischen

bouw aan het scleroom herinnert, meerdere weefselstukjes te onderzoeken afkomstig van Dr. Lampe te Paramaribo en van Prof. Thierfelder uit (Nieuw-Guinea). Het granuloma venereum onderscheidt zich echter van het scleroom door de localisatie der aandoening, (bijna steeds aan de genitaliën) door de wijze van overbrenging (typische contactinfectie, die gemakkelijk te vervolgen is) en door de steeds bestaande ulceratie. De oppervlakkige lagen der afwijking vertoonen daarom het karakter der acute ontsteking door secundaire infectie, die bij het scleroom practisch zeer op den achtergrond treedt en in de meeste gevallen afwezig is. De diepere, basaal gelegen deelen vertoonen echter groote overeenkomst met het scleroomweefsel. Hier vindt men een vrij dicht plasmacelinfiltraat, echter niet zoo massief als bij het scleroom, waarvanuit kokers plasmacellen rondom de vaten naar de oppervlakte gaan. Voornamelijk in deze dieper gelegen deelen, maar ook oppervlakkig, bevinden zich groote, ronde of ovale cellen, gevuld met kapsellichaampjes, welke in groepjes in het protoplasma gelegen zijn. De kernen van deze cellen liggen exentrisch, zijn rond, ovaal of niervormig en niet gedegenereerd. Deze macrophagen zijn kleiner dan de cellen van Mikulicz en vertoonen zeer veel gelijkenis met groote endotheelcellen.

De kapsellichaampjes liggen bijna steeds in mooie ronde of ovale gloea's tezamen (een enkele maal vindt men dergelijke vormsels ook in leucocyten), nooit zooals bij het scleroom in duidelijke kransen gerangschikt. In met vochtige Giemsa gekleurde coupes en vooral in uitstrijkpraeparaten van het weefselvocht gekleurd met Giemsa, vindt men typische kapselstaafjes, welke paars gekleurd zijn en roode kapsels bezitten (de rhinoscleroombacteriën zijn met Giemsa gekleurd meer blauw, iets grooter en de kapselstof meer metachromatisch paars). Zij zijn met de kapsel ongeveer zoo groot als rhinoscleroombacteriën zonder de kapsel. Ook vindt men wel kleinere, ongeveer ronde, donkerblauw gekleurde bekapselde lichaampjes.

Dit beeld vertoont dus zeer veel overeenkomst met dat van het scleroom. Wij waren niet in staat aan deze, ook om andere redenen zoo interessante gelijkenis, ook een bacteriologische parallel toe te voegen, daar wij geen authentieke stammen van het calymmatobacterium granulomatis konden verkrijgen.

Beschouwen wij thans *klinisch* onze gevallen nader, dan blijken zij veel punten van overeenkomst te vertoonen. In de eerste plaats valt op te merken, dat merkwaardigerwijze op één na allen volwassen vrouwen waren. Men vraagt zich af, waar dit eigenaardige feit op berust. Is het een toevalligheid of bestaat er een mogelijke samenhang van de ziekte met de leefwijze en de bezigheden (indigo?) dezer vrouwen, in tegenstelling met die der mannen. Dat een deficientie in het voedsel mede een rol zou spelen lijkt ons hier op het eerste gezicht minder waarschijnlijk, daar de mannen hieraan in het algemeen eerder bloot staan dan de vrouwen. Toch zou in deze gevallen dit punt nog speciaal nader onderzocht moeten worden.

In de tweede plaats is opvallend, dat allen min of meer het type van het neusscleroom à la HEBRA vertoonden, zonder localisatie elders in larynx of trachea. Hierbij vraagt men zich af of de andere localisaties, die minder voor de hand liggen en gemakkelijker over het hoofd kunnen worden gezien, niet voorkomen en of een onderzoek hiernaar niet een vollediger inzicht in de verbreiding zou kunnen geven. Alleen moeten wij hierbij opmerken, dat het dieper gelegen larynx- en tracheaal-scleroom in het algemeen eerder ernstiger bezwaren geeft (ademhalingsstoornissen) en daardoor wellicht den patiënt vroegtijdig hulp zal doen zoeken. Bij een primitieve bevolking echter liggen hierbij de verhoudingen anders dan bij een meer geciviliseerde, zoodat het de vraag is of de Europeesche geneesheer dergelijke gevallen te zien krijgt. Het blijft echter mogelijk, dat er diepere localisaties bestaan die geruimen tijd weinig klachten geven en zich daardoor aan de waarneming onttrekken (chronische blennorrhoe). Mogelijk kan de wijze van besmetting, door inhalatie of inoculatie, een rol spelen bij de localisatie. Bij onze gevallen geldt niet de regel dat het scleroom primair in de streek achter de choanen gelocaliseerd is. Dat een afwijkende bouw der voorste luchtwegen hierbij van beteekenis zou zijn, is weinig waarschijnlijk.

Bij alle patiënten was de afwijking sleepend, in den loop van jaren, pijnloos ontstaan, zonder dat een duidelijke, aanleidende oorzaak voor het lijden bekend was (geval II, trauma?). In alle gevallen was de gezwelvorming min of meer symmetrisch (geval III en VI meer links), voornamelijk gelocaliseerd in de neusholte (septum nasi) en den uitwendigen neus (geval III en VI niet), met een geheele of gedeeltelijke infiltratie der bovenlip (geval III niet), waarbij het lippenrood gespaard bleef. Soms leidde de afwijking tot een ten deele of totale afsluiting der neusgaten, of tot een enorme wanstaltigheid van het gelaat (geval I, II en VII), maar zonder noemenswaardig ulceratie. Drie maal bleek bij nader onderzoek, dat ook het gehemelte (geval I, II en V) of de neusbijholten (geval V en VII: traankanalen) aangedaan waren. Twee der gevallen vertoonden niet de voor het scleroom kenmerkende hardheid (geval II en VI), maar een min of meer weeke gezwelvorming.

Regionaire klierzwellingen waren alleen in het 2de geval aanwezig, zonder dat hierbij nader naar specifieke kenmerken in de klieren gezocht is.

De therapie bestond bij twee gevallen (I en II) in geheele of

gedeeltelijke verwijdering van het zieke weefsel en navolgende plastiek, waarbij de wondgenezing merkwaardig ongestoord verliep. In één geval (II) werd stilstand van het proces geconstateerd onder de behandeling met Röntgenstralen en met een autovaccin. De gevallen V en VI werden met tartarus emeticus behandeld; volgens de berichten met eenig resultaat. Bij het 5de geval werd ook de malariatherapie aangewend.

Wat leert ons thans de *epidemiologie* dezer gevallen. Uit de geschiedenis onzer gevallen blijkt, waar voordien nergens in de oude Nederlandsch-Indische literatuur het scleroom beschreven was, dat toen eenmaal een sprekend geval gesignaleerd was en het ziektebeeld indruk had gemaakt, de weg voor de herkenning van meerdere nieuwe gevallen gebaand was. Alle waarnemingen zijn afkomstig uit het gouvernement Sumatra's Oostkust, zoodat men een scleroom-„haard" op Sumatra mag vermoeden, al liggen deze gevallen dan ook plaatselijk en tijdelijk ver uiteen. Het 5de geval doet het vermoeden rijzen, dat ook op Java wel eens autochtoon scleroom zou kunnen voorkomen.

Waar de gevallen allen min of meer bij toeval ontdekt zijn en een systematisch onderzoek in de omgeving der patiënten tot dusverre nog slechts op zeer beperkten schaal heeft plaats gehad, draagt onze kennis omtrent de juiste dichtheid en uitgebreidheid van deze haard (s.v.v.) nog slechts een voorloopig karakter.

Men heeft getracht tusschen deze gevallen een verband te vinden, zonder dat dit de herkomst der scleroom-infectie op Sumatra heeft kunnen verklaren. Poolsche joden, emigranten uit Zuid- of Middel-Amerika, of andere uit scleroomgebieden afkomstige lieden, hebben zich in deze streken niet gevestigd. Eenig verband met den haard in Bengalen laat zich evenmin opsporen. Echter is het mogelijk dat in vroeger tijden, hetzij geographisch, hetzij volkenkundig, wel eenige samenhang met Britsch-Indië bestaan heeft. In het bijzonder voor de Batakkers heeft men zulk een verwantschap met de Klingen in Voor-Indië wel aangenomen.

Overigens speelt de stam toch niet een uitsluitende rol (twee Maleische vrouwen, drie Batakvrouwen, één Javaansche vrouw en waarschijnlijk een Batakman). Van eenig onderling contact is niets gebleken; allen waren de eenige, dusdanig neuszieken in hun kampong.

Enkele der vrouwen werkten met de natuurlijke indigo, doch

eenig zeker verband met deze cultuur en het voorkomen van rhinoscleroom is ook op Sumatra niet gebleken. SNIJDERS (1923) heeft nog aandacht besteed aan de mogelijkheid, dat ook andere planten op Sumatra op één of andere wijze een rol zouden kunnen spelen. Hij verrichtte in het Deli-proefstation te Medan entproeven met emulsies van den stam „Kisaran" bij verschillende plantensoorten (tabak, tomaat, papaya en erichtitis), in den stengel en in het blad, echter zonder dat iets bijzonders uit deze proeven is kunnen worden vastgesteld, met name geen „tumorvorming" bij de plant. Hij deed dit tevens naar aanleiding van het feit, dat men met het bacterium tumefaciens granulatiegezwellen bij dieren kan veroorzaken, die in hun structuur echter geen echte tumoren zijn (BLUMENTHAL, 1924, die echter meent van wel) maar eenigszins aan scleroomweefsel herinneren. Het bacterium tumefaciens is echter biologisch niet met de klebsiella rhinoscleromatis verwant (zie hoofdstuk III). Toch is het goed een oog open te houden voor de mogelijkheid, dat het scleroom met planteninfecties te maken kan hebben; een vraagstuk, waaraan in verband met de dierlijke pathologie, meestal weinig aandacht word besteed.

Het meest logisch blijft echter het nader onderzoek naar de herkomst der scleroominfectie bij den mensch aan te vangen.

HOOFDSTUK V.

BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK.

„Einer der am besten umgrenzten Gattungen der ganzen Gruppe".
(KABELIK, 1925.)

I. ONZE STAMMEN, HUN HERKOMST EN HUN ALGEMEENE EIGENSCHAPPEN.

Onze onderzoekingen der culturen zijn in hoofdzaak verricht volgens de gebruikelijke medisch-bacteriologische techniek en met het doel, te trachten voor de rhinoscleroombacteriën bruikbare, voor alle stammen geldende karakteristica te vinden, ter onderscheiding van andere, bij den mensch in de bovenste luchtwegen gevonden, naverwante bacteriesoorten. Dit zijn het bacterium pneumoniae FRIEDLÄNDER, het bacterium ozaenae ABEL, het bacterium mucosum capsulatum en het wel verwante, maar verder afstaande bacterium lactis aerogenes. In het bijzonder hebben wij ons bezig gehouden met de vraag, of de beide indische stammen cultureel en serologisch gelijkwaardig zijn met rhinoscleroomstammen van andere herkomst, ten einde het bewijs te kunnen leveren, dat de geisoleerd staande gevallen in onze koloniën ook bacteriologisch „rhinoscleroom" zijn.

De volgende stammen zijn in ons onderzoek betrokken:

1.	Klebsiella rhinoscleromatis	KISARAN (Deli I, 1923)	Stammen van Sumatra	
2.	„ „	TANDJONG BRINGIN (Deli II, 1927)		
3.	„ „	*D.* (Olmütz I)	Stammen uit de kliniek van TOMASEK (Brünn), Bohemen.	
4.	„ „	*P.* (Olmütz II)		
5.	„ „	WALDÄPFEL	Stammen uit de voormalige verzameling van KRAL (catal. PRIBRAM, 1919.)	
6.	„ „	PLAUT (Hamburg, 1913)		
7.	„ „	EISELSBERG (Weenen, circ. 1890)		
8.	„ „	CHIARI (Weenen, circ. 1890).		

9. Klebsiella rhinoscleromatis *L. 50* } Stammen uit Galicie (Lemberg),
10. „ „ *L. 51* } van het Patholoog-anatomisch
11. „ „ *L. 52* } Instituut (Nowicki) en het Staats-
12. „ „ *L. 53* } hyg. Instituut (Gasiorowski);
13. „ „ *L. 997* } Prof. Lenartowicz.
14. Klebsiella pneumoniae Friedländer Hofbauer (kliniek Ortner, Weenen) } Stammen uit de verzameling van Kral
15. „ „ „ Passage (Oude Friedländer-stam, welke in 1928 in het laboratorium van Pribram door middel van een konijnenpassage weer rein gekweekt werd). } Stammen uit de verzameling van Kral
16. „ „ „ Kral (Rudolfstiftung, Weenen, 1917) } Stammen uit de verzameling van Kral
17. „ „ „ Jaffé ? } Stammen uit de verzameling van Kral
18. „ „ „ 204 („probably original Friedländer-strain") Stam uit de National collection of type cultures, Lister Institute, 1925.
19. Klebsiella ozaenae Abel—Löwenberg (Hofer, Weenen, 1913) Stam uit de verzameling van Kral.
20. „ „ Amsterdam, 1929. Door ons geïsoleerde stam uit den neus, bij rhinitis atrophicans non foetida.
21. „ (bact. mucosum capsulatum) Fasching. Origineele stam, Weenen, 1890, uit de verzameling van Kral.
22. „ (bact. mucosum capsulatum) Howard, Perkins, Cleveland, Ohio, 1902 Stam uit het Lister Institute.
23. Aerobacter aerogenes I. Stam uit de verzameling van het Instituut voor Tropische Hygiëne, Amsterdam.
24. „ „ *V. A.* 1929. Stam, door ons geïsoleerd uit urine.
25. „ „ *K.* 1929. Stam, door ons geïsoleerd uit de keel van een gezonden Javaan.

De 13 rhinoscleroomstammen zijn dus afkomstig uit Sumatra, Bohemen, Duitschland, Weenen en Galicië en van zeer uiteenloopenden datum. De Friedländerculturen uit de Kralsche verzameling zijn, voor zoover bekend is, allen van menschelijken oorsprong en geïsoleerd in gevallen van Friedländerbacteriënpneumonie. De beide ozaenastammen zijn geïsoleerd in gevallen van rhinitis atrophicans. Het bact. muc. caps. Fasching is geisoleerd in 1890 in Graz, tijdens een influenza-epidemie, uit een absces in de neuskeelholte. Het bact. muc. caps. Howard is waarschijnlijk

een stam, geisoleerd bij een septichaemie met peritonitis purulenta.

Deze stammen behooren ten deele tot de Klebsielleae (rhinoscleroom-, FRIEDLÄNDER- en ozaenaculturen),ten deele tot het genus aerobacter (lactis aerogenes-stammen) en enkele stammen staan hier min of meer tusschenin (stammen van het bacterium mucosum capsulatum).

De eerste voldoen aan de eigenschappen, die in het tweede hoofdstuk genoemd zijn als gezamenlijk kenmerkend voor de Klebsielleae. Het zijn korte, GRAM-negatieve, onbeweeglijke staafjes, die geen sporen vormen. In de cultuur dragen zij kapsels en groeien in verband hiermee slijmerig, zoodat de koloniën dradentrekkend zijn. Een uitzondering hierop maakt de stam pn. 204; echter, zooals eerder beschreven is, bezit deze eigenschap alleen relatieve waarde, wat vooral serologisch nog nader zal blijken. De stam rhscl. CHIARI bezit wel smalle kapseltjes, maar groeit vlak en weinig dradentrekkend.

Op de gewone voedingsbodems vertoonen zij een snelle, aerobe vermenigvuldiging (optimale temperatuur, 37°), bij kamertemperatuur groeien de Klebsielleae slecht. De vitaliteit der stammen is vrij aanzienlijk, voor licht en indrogen zijn zij vrij weerstandskrachtig, bij 60° worden ze snel gedood. Zij vervloeien de gelatine niet, vormen geen indol in peptonwater, maar vertoonen een uitgebreid fermentatief vermogen voor koolhydraten en alcoholen.

De aerobacter aerogenes-stammen bezitten bovengenoemde eigenschappen ook, doch vertoonen, in tegenstelling met de Klebsielleae, een minder duidelijke kapselvorming, een weinig slijmerigen, meer drogen groei en de koloniën zijn weinig dradentrekkend. De slijmvorming is bij de aerobacter meer facultatief (het sterkst bij versch geisoleerde stammen) en verdwijnt vrij snel in de cultuur. Het gistend vermogen is aanzienlijk grooter dan dat der Klebsielleae.

Tusschen deze groepen in staan de beide stammen van het bact. muc. caps. Ofschoon deze soort gewoonlijk tot de Klebsielleae gerekend wordt, zijn de schaarsche literatuuropgaven over deze stammen, wat betreft hun cultureele eigenschappen, zeer uiteenloopend en niet in overeenstemming met onze ervaring, n.l. dat zij vele eigenschappen met de aerobacter gemeen hebben.

De stam pn. JAFFÉ maakt op vele der bovengenoemde eigenschappen een uitzondering, waarom wij haar niet als een Klebsiella beschouwen en zij ook verder buiten beschouwing zal blijven.

Deze stam is een Gram-negatief, onbeweeglijk, niet-sporenvormend staafje, dat geen kapsels bezit, droog, coliachtig groeit, de gelatine niet vervloeit, maar wel indol vormt uit pepton (een sterke nitroso-indolreactie (SALKOWSKY), resp. indolreactie (EHRLICH)) en slechts een zeer zwak gistend vermogen bezit (omzetting der glucose, met een weinig gasvorming en op den duur der lactose, galactose en laevulose; alle andere koolhydraten blijven onveranderd). In het peptonwater en in de Petruschky ontstaat veel alcali. De melk wordt niet gestold. In de neutraalrood-glucose-agar vlg. OLDEKOPP ontstaat gas en fluorescentie. Langs de loodacetaat-agarsteek ontstaat veel zwavelwaterstof. Ook serologisch bleek deze stam geheel apart te staan (met geen der later te noemen sera, ofschoon hij kapselloos is, een spoor van agglutinatie). Volgens BERGEY (1e druk) is deze stam misschien nog het beste te catalogiseeren als aerobacter (Salmonella, in den 2den druk) archibaldi, 1919.

II. De morphologie der Klebsielleae.

Onze culturen bezitten de volgende morphologische eigenschappen. Het zijn staafjes met afgeronde einden en van verschillende grootte (dikte 0,5—0,8 μ, lengte 1—5 μ). De meeste zijn ongeveer 1 tot 3 maal zoo lang als breed, doch soms vindt men ook veel langere. In het algemeen is de grootte in jonge culturen op vaste en vloeibare voedingsbodems weinig uiteenloopend; cocco-bacteriën, zooals in het weefsel dikwijls te zien zijn, vindt men ook in de cultuur, maar niet zoo regelmatig. Soms vertoonen de staafjes fraaie poolkleuring. Dikwijls liggen zij in diplovorm te zamen; echter worden vrijwel nooit kettingen gezien. Wel vindt men sporadisch hier en daar lange schijndraden, welke meer of minder geslingerd door het geheele gezichtsveld liggen, voornamelijk in vloeibare voedingsbodems. Over het algemeen is het beeld weinig polymorph. In oudere culturen (vooral in de gelatinecultuur) ziet men teratologische groeivormsels van allerlei gedaante (onregelmatige knotsvormen, zeer dikke korte en lange vormen, aanzwellingen; alle meestal slechts kleurbaar). In den hangenden druppel bezitten de bacteriën geen eigen-beweging en de moleculaire beweeglijkheid is, ten gevolge der kapselstof die de staafjes inert maakt, gering.

De bacteriën zijn met alle anilinekleurstoffen gemakkelijk kleurbaar; volgens de officieele kleurmethode volgens GRAM verschijnen de bacteriën in de cultuur met de contrastkleur. Ter vergelijking hebben wij naast elkaar den stam pn. Kral., rhscl. KISARAN en rhscl. TANDJ. Br. volgens GRAM gekleurd, voorafgegaan door

fixatie in de vlam en door osmiumzuurfixatie, waarbij bleek, dat geen verschil in kleurbaarheid te ontdekken viel.

Bij de osmiumzuurfixatie zijn de kapsels hier en daar duidelijker te zien, doch ook na vlamfixatie ziet men, met de methode volgens GRAM, in de deelen van het praeparaat, die niet te sterk met alcohol behandeld zijn, soms fraaie kapsels. In de gewoon gekleurde praeparaten, maar ook in den hangenden druppel, zijn de kapsels te vermoeden uit het feit, dat de bacteriën op grooten afstand van elkaar gelijkmatig verdeeld liggen.

De bacteriën der slijmerige culturen bezitten een, met daartoe geschikte methoden, duidelijk aantoonbare *kapsel*. Deze kapselkleuringen kunnen wij indeelen in positieve en negatieve. De positieve methoden beoogen de kapselsubstantie zelf te kleuren. Dit gelukt het beste, wanneer de oorspronkelijke omvang der kapsels min of meer behouden blijft, door op bepaalde manier te fixeeren, of door naderhand de geschrompelde kapsels weer te doen opzwellen.

De oude methode van JOHNE, voor de anthraxbacteriën, voldoet vrij goed (goed luchtdroog uitstrijkpraeparaat; vlamfixatie; kleuren met 2 % gentiaanviolet, 2 minuten, onder verwarming; even spoelen; differentieeren in 1 % azijnzuur, 6 tot 10 seconden; in water de kapsels ± een half uur laten zwellen; nat bekijken). De bacteriën zijn dan violet gekleurd en de kapsels heel licht blauw.

Een andere methode, die fraaie resultaten geeft, is door SCHMORL aangegeven (13de druk, 1922, pg. 330) en voldeed ons vooral goed met een enkele dagen oude agarcultuur en op de volgende wijze toegepast (zie geval II). Een oogje cultuur wordt in een niet te grooten druppel aqua dest. uitgeklopt (niet uitwrijven), goed gedroogd en gefixeerd in methylalcohol, 5 tot 10 minuten. Daarna worden de kapsels tot zwellen gebracht in 1% natronloog, 2 à 3 minuten, waarna kort en voorzichtig wordt afgespoeld en gekleurd met verdunde carbolfuchsine (1 : 10), ½ minuut; vervolgens snel afspoelen en drogen. De bacteriën zijn dan rood gekleurd, de kapsels zeer zwak rose met een duidelijk rose buitenlijntje.

De methode van BOLLINGER voldeed ons minder (het ongefixeerde, luchtdroge, praeparaat kleuren met verzadigde gentiaanvioletoplossing in, 40%, handelsformaline, 10—30 sec.).

De negatieve methoden komen neer op het emulgeeren der bacteriën in een medium, dat een eigen kleur heeft, of zich kleuren laat. Nakleuren van het bacterielichaam en eventueel van het

omgevende medium, geeft sprekender beelden, waarbij men de kapsels als een witte hof om het gekleurde bacterielichaam heen ziet.

De eenvoudigste en beste methode is o.i. die van BURRI—GINS met O.I.-inkt, gecombineerd met de kleuring van het bacterielichaam met waterige anilinekleurstoffen, zooals fuchsine of beter LÖFFLER's methyleenblauw (kort spoelen, om de metachromatische tinten te behouden). De O.I.-inkt (GRÜBLER) wordt 1 : 2 verdund met aqua dest. (geen physiologisch zout, daar de kristalvorming hindert). Deze verdunning is vooral daarom van belang, omdat de inkt snel indroogt, waardoor het emulgeeren der cultuur lastig wordt. De inkt dient bacterievrij te zijn; zij is n.l. een goede voedingsbodem, speciaal voor kapselbacteriën, die zich, doordat de inkt lijm bevat, daarin snel vermenigvuldigen. In een oogje verdunde O.I.-inkt wordt een weinig van een agarcultuur uitgeklopt en goed gemengd en dit daarna als een bloedpraeparaat uitgestreken. Het luchtdroge praeparaat kan gefixeerd worden in SCHAUDINSche vloeistof (waarna wordt afgespoeld met water), of gemakkelijker in de vlam (sterkere verwarming heeft echter het nadeel, dat de lijmfilm barsten vertoont en deelen ervan door de opvolgende kleuring loslaten).

Goed voldeed ons ook de methode van HAMM—WEIDENREICH (osmiumdampfixatie van de nog vochtige uitstrijk der bacterieëmulsie in onverdund serum of ascitesvocht; nakleuren met Giemsa, 10—15 min., in de broedstoof; afspoelen; drogen). De bacteriën zijn dan paars-blauw, de kapsels rose-rood, het omgevende serum zwak gekleurd. Deze methode is dus een combinatie van negatief en positief. De gewone vlamfixatie heeft het nadeel, dat het medium dan veelal overal scheuren en barsten vertoont, wat voor de navolgende kleuring minder geschikt is. De fixatie met methylalcohol, evenals bij de bloedfilm, voldoet goed.

In zekeren zin behoort de dierproef (witte muis), ter herkenning der kapsels, evenzoo tot de negatieve methoden, waarbij het weefsel of de lichaamsvochten als het kleurbaar medium fungeeren („dierlijke kapsels"). Het komt ons voor, dat de zeer waterrijke kapselstof der Klebsielleae nooit geheel voor schrompeling is te behoeden en in haar natuurlijke gedaante alleen met de negatieve methoden tevoorschijn komt. De afmetingen der kapsels zijn dan dezelfde, als in het dierlijke weefsel en 2 à 5 maal dikker dan het bacterielichaam.

In de dunnere gedeelten der praeparaten, gekleurd volgens deze

methoden, zijn de kapsels omgeven door een meer of minder dikke, intensief gekleurde begrenzingslijn. Het duidelijkst komt dit uit, in de door hitte gefixeerde praeparaten. Het verschijnsel laat zich verklaren, door de capillaire optrekking van het eiwithoudend medium (weefselsap, pepton, O.I.-inkt) aan den kapselomtrek, komt het sterkste uit in de dunnere plekken van het praeparaat en wordt bevorderd door verwarming, waardoor een colloiede verdichting aan de oppervlakte optreedt. De meening, dat de kapsels naar buiten een scherpe begrenzing bezitten in den vorm van een membraan, is echter onjuist en evenzoo, dat de kapselstof van buitenaf door het kleurbare medium geïmbibeerd zou worden. De kapselstof is een vaag begrensde zelfstandigheid, wat het duidelijkst te zien is door te kleuren met metachromatische kleurstoffen (Löffler's methyleenblauw of Giemsa), waardoor de kapselstof metachromatisch rood, homogeen of iets korrelig, tot in den wijden omtrek der bacteriën zichtbaar is. Waar geen bacteriën liggen, ziet men op eenigen afstand deze, door Heim in 1901 bij anthraxbacteriën beschreven, mucinreactie niet meer. Het is dus geen kleuring van het medium. In de dikkere deelen van het Gram-praeparaat ziet men, in plaats van dezen homogeengekleurden ondergrond, tusschen de bacteriën een fijn, blauwgrijs gekleurd netwerk uitgespannen, afkomstig van de, door de warmte geschrompelde, kapselstof (de later te bespreken kapsellooze varianten vertoonen dit niet). Waarschijnlijk zag Passini (1902) deze draden voor de ciliën der rhinoscleroombacteriën aan. Dit netwerk lijkt veel op de schuimige structuur van het „protoplasma" der cellen van Mikulicz.

Zeer goed is aan de Klebsielleae de z.g. *ectoplast* (Zettnow) waar te nemen. Het is bekend, dat, op de gewone manier met verdunde waterige kleurstoffen gekleurd, de bacteriën smaller zijn dan bij intensief kleuren, eventueel onder verwarming (Gram). In het donkere veld zijn de bacteriekapsels niet duidelijk zichtbaar, maar de bacteriën zijn door een fijn lichtbrekend lijntje omgeven en lijken dikker dan in het zwak gekleurde praeparaat. In den hangenden druppel en in de praeparaten gekleurd volgens Burri—Gins, maar ook in de weefselpraeparaten is, bij voldoende diaphragmeeren, rondom het bacterielichaam een vrij dikke, sterk lichtbrekende, scherp begrensde, heldere zône te zien. Deze zône laat zich met Löffler's methyleenblauw of met Giemsa niet duidelijk afzonderlijk kleuren, terwijl de kapselsubstantie hiermee fraai

metachromatisch rood of paars getint is (evenals de kapsels der anthraxbacteriën in het weefsel.) In praeparaten, gemaakt volgens Burri—Gins, blijkt dat deze ectoplast als zoogenaamde schijnkapsels bij alle bacteriesoorten min of meer duidelijk aanwezig is. (ook rondom typhoied- en coli-bacteriën ziet men in deze praeparaten een smalle, uitgespaarde hof). Men schrijft het bestaan dezer zône wel toe aan retractie van het medium, tijdens het drogen, of aan de schrompeling van het bacterielichaam. Dit lijkt ons echter een verkeerde voorstelling, hetgeen blijkt uit het bestaan van een ectoplast bij bekapselde bacteriën. Ook is a priori aannemelijk, om theoretische redenen, (beschuttend integument, diffusieorgaan) dat bacteriën zulk een uitwendige membraan bezitten. De ectoplast der Klebsielleae echter is zeer dik (de later te bespreken kapsellooze varianten bezitten een weinig dunnere ectoplast). Merkwaardigerwijze vertoonen ook de slijmwal-bacteriën van de Salmonella Schottmülleri een dikkere ectoplast dan gewoonlijk. Het is dus mogelijk, dat de dikte van de ectoplast in verband staat met de vorming van slijm. De kapsels echter ontstaan niet door zwelling van deze uitwendige membraan, maar zijn als een afscheidingsproduct van de bacteriën te beschouwen; binnen de kapsel blijft de ectoplast steeds aanwezig. In oude agarculturen zijn geen kapsels meer aantoonbaar; de ectoplast blijkt dan echter in de O.I.-inkt praeparaten onveranderd aanwezig en is bij de kleurmethode volgens Johne niet duidelijk tot zwellen te brengen. In met osmiumzuur gefixeerde, gewone uistrijkpraeparaten, gekleurd met Löffler's methyleenblauw, ziet men fijne, scherp begrensde, ongekleurde zônes rondom de Klebsielleae- en ook rondom de slijmvormende paratyphus-B-bacteriën. Ten onrechte worden deze uitsluitend voor kapsels gehouden. Dit zijn voor een groot deel de scherp begrensde, niet gekleurde ectoplasten; het slijm is ook hier fijn metachromatisch gekleurd en vormt een homogenen ondergrond, zonder duidelijke begrenzingen.

Het is ons dus gebleken, dat ook tientallen jaren oude culturen van Klebsielleae in het algemeen nog een volkomen intacte kapselvorming bezitten; d.w.z. dat de „smooth"-vorm zeer stabiel is. Dit pleit er wel voor, dat deze eigenschap een belangrijk soort-kenmerk is. Van dit gezichtspunt uit, is het juister het bacterium lactis aerogenes niet tot de Klebsielleae te rekenen, daar het constant in de cultuur zijn kapsel snel verliest (de door ons geïsoleerde lactis aerogenes-stammen vertoonden dit na weinige over-entingen).

III. Cultureele kenmerken der klebsielleae.

De groei der Klebsielleae is op alle voedingsbodems, voor alle culturen overvloedig. Het weerstandsvermogen is relatief groot, doch soms zijn agarculturen plotseling niet meer over te enten(een ons toegezonden 3de rhinoscleroomstam van Tomasek was niet overentbaar, evenzoo een ozaenacultuur uit de Kral'sche verzameling). Na twee maanden zijn bouillonculturen van rhinoscleroom-, Friedländer- en ozaenabacteriën niet meer overentbaar; wel van de stammen van het bact. mucosum capsulatum en van het bact. lactis aerogenes.

Als hoofdkenmerk bezit de groei het slijmige karakter (behalve de stam. pn. 204), waarmee vele andere eigenschappen samenhangen. Een onderscheid te maken naar de mate van het slijmig karakter, lijkt ons moeilijk (langere of kortere draden trekkend; compactere, wittere en min of meer ondoorschijnende, tegenover minder visceuse, weinig eigen kleur bezittende, doorschijnende koloniën). Toch duikt dit onderscheid meermalen in de literatuur op, vooral in de oudere, toen men nog meer aangewezen was op de morphologische kenmerken ter onderscheiding der soorten. Deze eigenschap is met eenig resultaat alleen op *vaste voedingsbodems* nader te bestudeeren. De mate der slijmigheid zal afhangen van den aard der slijmstof, van den aard van den voedingsbodem (vochtig of droog, eventueel bijzondere stoffen bevattend) en van den ouderdom der cultuur. Het is ons gebleken, dat één dag oude agarplaatculturen (dikke plaat van 2% agar) bij 37°, welke daarna enkele dagen bij kamertemperatuur bewaard worden, maximaal vette koloniën opleveren (na dierpassage — intraperitoneale injectie van een dikke bacterieëmulsie bij een cavia — zijn deze koloniën zeer aanzienlijk vetter ,zonder dat dit in de subculturen behouden blijft). Daarna houdt de groei op; er ontstaat soms een krans van kleine, vlakke dochterkoloniën rondom de oorspronkelijke kolonie. Geleidelijk met het ouder worden der plaat, worden de koloniën eerst minder gaaf lichtbrekend, donkerder en oneffen, daarna steeds vlakker en drogen in. Op dezelfde wijze verandert de, als „spijkerkop" beschreven, groei der bacteriën in de steekcultuur in agar of gelatine en de groei in een samenhangende, in het voetwater afzakkende cultuurlaag op de schuine agar. Bij, onder dezelfde omstandigheden beschouwde, dergelijke culturen, vallen de volgende ver-

schillen op te merken. De FRIEDLÄNDERculturen bezitten een taaier, compacter slijm, waarmee langer draden te trekken zijn, zij zakken af in het voetwater, de koloniën zijn bijna halve bollen, de spijkerkopcultuur is sprekender en de uitdroging langzamer (na drie weken nog duidelijk glanzend slijmig). De rhinoscleroomculturen zijn sappiger, minder dradentrekkend, zakken sneller af in het voetwater, de koloniën zijn minder prominent, de spijkerkopcultuur minder duidelijk en vlakker en er heeft veel sneller uitdroging plaats (na één week een droge laag). Bij het ouder worden zijn de FRIEDLÄNDERkoloniën donkerder en behouden lang min of meer hun typischen vorm. De rhinoscleroomkoloniën vervlakken dan. Het oude verschil in de spijkerkopculturen op gelatine, gaat dus in zekeren zin wel op en verdwijnt niet na een aantal overentingen. Er is echter één restrictie: de later te bespreken sterk „gemodificeerde" koloniën, zijn bij beide soorten donkerder, porceleinachtig en ondoorzichtig, zoodat het verschil alleen onder volkomen gelijke verhoudingen een relatieve waarde bezit. De ozaena-stammen vormen niet, of weinig duidelijk spijkerkopculturen (de ozaenastam uit de verzameling van KRAL is zeer dradentrekkend, zoodat het moeite kost rein over te enten, daar deze draden tot voorbij den rand van het cultuurbuisje reiken). Zij vloeien niet af in het voetwater. De beide stammen van het bact. muc. caps. vormen kleine, niet-conflueerende koloniën die niet bolrond zijn, maar meer plat kegelvormig, donkerder en weinig dradentrekkend. De culturen op schuine agar zakken niet af in het voetwater. De lactis aerogenesstammen vormen nauwelijks slijm, hun koloniën confluëeren niet, zijn niet dradentrekkend en de droge cultuurlaag zakt niet af in het voetwater.

De *geur* der agarplaatculturen is voor de rhinoscléroombacteriën te omschrijven als zwak aromatisch, riekend naar versche vruchten. De FRIEDLÄNDER- en ozaenaculturen bezitten weinig en geen typeerenden geur. De stammen van het bact. muc. caps. en de aerobacter-stammen stinken licht ammoniakaal.

Een *bruinkleuring* van de vaste en vloeibare voedingsmedia op den duur, is moeilijk te beoordeelen. De rhinoscleroomculturen doen het zeker niet, evenmin de ozaenaculturen, de andere stammen een weinig.

In de *vloeibare voedingsmedia* gaat de groei der goed slijmige culturen gepaard met een gelijkmatig dikke troebeling en slijmigstrooperig worden van het medium (vloeit langzaam langs het glas

terug). Een dik homogeen bezinksel gaat bij schudden van het cultuurbuisje tot een zuil gedraaid, omhoog. Speciaal in bouillon, ook in de „suiker"-buisjes, maar weinig of niet in peptonwater, ontstaat een dikke slijmring tegen het glas (vooral heel duidelijk bij de FRIEDLÄNDER stammen, soms met een dikke vliesvorming). De sterke slijmvorming is dus blijkbaar aerophyl. De beide stammen van het bact. muc. caps. groeien minder slijmig, meer brokkelig en weinig cohaerent en de ringvorming is weinig typisch. De ozaenastammen, de lactis aerogenes-stammen en de stammen rhscl. CHIARI en pn. 204 vormen geen slijmring en groeien alleen met een homogene troebeling van het medium.

Op *aardappel* groeien de scleroombacteriën duidelijk minder sterk dan de andere stammen als een dun, grauwvochtig laagje en zonder gasvorming. Het schijnt, dat de slijmige groei der rhinoscleroombacteriën op aardappel geremd is. Gasblaasvorming door de FRIEDLÄNDERculturen en ook door de andere stammen is wisselend: enkele doen het wel, anderen niet. Een sterke slijmvorming is voor het ontstaan dezer blazen wel belangrijk, doch er zijn ook sterke slijmvormers die geen blazen vormen. Gasvorming en de vorming van taai slijm, schijnen beiden noodig om gasblazen te doen ontstaan. Toch vormen de drooggroeiende stammen muc. caps. Howard, pn. 204 en de lactis aerog. stammen wel gasblazen. Op de glyerineaardappel ontstaan deze gemakkelijker, dan op die zonder glycerine.

Wij zullen verder eerst de stikstof- en eiwitbiochemie onzer stammen bespreken en vervolgens de omzetting van „koolhydraten", alcoholen en enkele organische zuren.

De *nitraatreductie* is voor onze stammen (1% peptonwater met ½% kaliumnitraat van KAHLBAUM; reagens van GRIES—ROMIJN) positief, behalve voor de stammen rhscl. L 997 en ozaena ABEL—LÖWENBERG (de eerste stam wijkt ook in andere opzichten eenigszins af, zooals later zal blijken).

In peptonwater wordt door geen der stammen *indol* gevormd en de *gelatine* wordt niet vervloeid.

In *melk* groeien de Klebsielleae verschillend. Alle rhinoscleroomstammen maken de melk slijmerig, maar laten haar verder onveranderd, ook op den langen duur (4 weken). Alle FRIEDLÄNDER- en ozaenastammen verzuren de melk in enkele dagen, doch stollen ook na langen tijd de melk spontaan niet; wel kan men door koken der cultuur, van den 3den tot 6den dag af „stolling" verkrijgen. De beide stammen van het bact. muc. caps. en de stammen van het

bact. lactis aerogenes (de stam lactis aerog. K. niet) stollen de melk spontaan in enkele dagen. Bij geen der stammen werd echter een spoor van peptonisatie waargenomen, ook niet op den langen duur (alleen een gelige verkleuring).

In de *lakmoeswei*, volgens PETRUSCHKY, verhouden de Klebsielleae zich verschillend. De rhinoscleroombacteriën maken de PETRUSCHKY zwak troebel, aanvankelijk een weinig zuur, zoodat de kleur tusschen rose en paars in ligt, en na den derden dag blijvend zwak alcalisch. Alle andere stammen groeien met sterke troebeling en maken de PETRUSCHKY blijvend rood.

De *zwavelwaterstofvorming* is bij alle culturen zeer matig (steekcultuur in 1 $^0/_{00}$ loodacetaat-agar, volgens MORRIS). Later ontstaat langs het steekkanaal een zwakke, bruinzwarte verkleuring, welke bij de rhinoscleroom- en ozaenaculturen iets minder is uitgesproken dan bij de andere stammen.

De VOGES—PROSKAUER*reactie* (verricht volgens de methode, bij de wateranalyse in gebruik) was voor alle rhinoscleroomstammen negatief, voor alle andere culturen positief, met uitzondering van den stam pn. 204 en de beide ozaenastammen. De *methylroodproef*, in dezelfde cultuur, was omgekeerd voor alle rhinoscleroomstammen positief (rood of oranje) en verder positief voor den stam pn. 204 en de beide ozaenastammen. Voor alle andere culturen was zij negatief (geel). Wij zien dus in deze eigenschap de rhinoscleroom- en ozaenabacteriën meer overeenkomen met het genius Escherichia, de FRIEDLÄNDERbacteriën meer met het genus Aerobacter.

De rhinoscleroombacteriën bewerken geen *kleurstofreductie* van het lakmoes, in lakmoestinctuur- 1% glucose- ½% agar, wel zuurvorming, maar geen gasvorming. Alle andere stammen vormen in dezen voedingsbodem zeer fraai gas en reduceeren in 24 uur het lakmoes, behalve de stam pn. 204 en de beide ozaenastammen. Het was opvallend, dat in de methylroodproef het methylrood in de rhinoscleroomculturen niet werd gereduceerd, evenmin in de ozaenaculturen en de cultuur van het bact. pn. 204. In de aerogenesculturen en in de culturen van het bact. muc. caps. werd de methylrood in enkele uren ontkleurd en in de overige culturen in 24 uur. Deze ontkleuring dient men te onderscheiden van de geelkleuring door de alcalivorming; bijvoegen van zuur geeft bij de ontkleurde cultuur geen roodkleuring meer, ten bewijze dat de kleurstof verdwenen is.

In **tabel I** zijn een aantal der bovengenoemde eigenschappen overzichtelijk weergegeven. Allereerst valt hieruit op te maken, dat alle rhinoscleroomstammen gelijkvormig zijn en van de andere stammen te onderscheiden. Het verschil doet zich vooral voor als een, over de geheele linie, minder intensief omzettingsvermogen der rhinoscleroombacteriën. Verder blijkt, dat de authentieke FRIEDLÄNDERstammen een vrij karakteristieke groep vormen, zij het met wat meer individueele afwijkingen (stam. pn. 204) en dat de ozaenastammen dicht bij deze FRIEDLÄNDERgroep staan. De beide stammen van het bact. muc. caps. bezitten eigenschappen, die hen van de overige stammen onderscheiden en herinneren aan die van de stammen van het bact. lactis aerogenes.

Het zal blijken dat dit algemeen principe ook opgaat voor het omzettingsvermogen der stammen, ten opzichte van koolhydraten, alcoholen, enkele glucosiden en organische stoffen.

Allereerst hebben wij, in een aantal suikers, het omzettend vermogen van onze stammen onderzocht (in 1% WITTE'S peptonwater, met ½% keukenzout en 1% der chemisch-zuivere suiker, blauwgekleurd met lakmoestinctuur en voorzien van een gasbuisje). **Tabel II** geeft een overzicht, hoe deze „suiker-serie" eruit ziet, na drie dagen bij 37° in de broedstoof.

Een sprekend verschil in de intensiteit, koolhydraten aan te tasten, is, dat de rhinoscleroombacteriën wel zuur vormen, maar nooit vergisten met gasvorming, terwijl alle andere Klebsielleae en het bact. lactis aerogenes dit in meerdere of mindere mate wel doen (behalve in de amygdaline). De gasvorming door deze stammen is verschillend; het meest in de glucose en het sterkst door de stammen van het bact. lactis aerogenes en van het bact. muc. caps. De ozaenastammen vormen weinig gas en de FRIEDLÄNDERstammen staan hier tusschenin. Als tweede verschilpunt valt op te merken, dat de rhinoscleroomstammen verschillende koolhydraten langzamer omzetten dan de andere Klebsielleae, die na twee à drie dagen een nagenoeg niet meer veranderende suikerserie vertoonen. Het derde verschilpunt is, dat de rhinoscleroomstammen enkele koolhydraten in het geheel niet aantasten. Vatten wij deze gegevens tezamen, dan blijkt het volgende:

Van de monosacchariden worden de pentosen (*arabinose*, *rhamnose* en *xylose*) en de hexosen (*glucose*, *laevulose* en *galactose*) door

alle stammen omgezet, met uitzondering van de stammen rhscl. Tandj. Br. en ozaena ABEL, die de rhamnose niet omzetten, ook niet op den duur.

Van de disacchariden worden de *maltose* en de *saccharose* omgezet (de rhinoscleroomstammen zetten de saccharose langzamer om; de stam rhsc. L 50 pas na vier dagen; de stam ozaena ABEL zet de saccharose in het geheel niet om). De *lactose* echter, wordt door de rhinoscleroomstammen niet aangetast. De andere Klebsielleae zetten de lactose langzaam om, meestal pas na twee of drie dagen, en vormen hieruit duidelijk minder gas, dan uit de andere suikers.

Van de trisacchariden wordt de *raffinose* door alle stammen omgezet, met uitzondering van den stam ozaena ABEL (door de stammen rhscl. D en rhscl. P pas den 4den dag).

Van de polysacchariden wordt de *dextrine* door alle stammen aangetast, (door de rhinoscleroomstammen maar weinig), de *inuline* door geen der stammen.

Van de alcoholen wordt het driewaardige *glycerine* door alle stammen omgezet (behalve door den stam lactis aerogenes K.), door de rhinoscleroomstammen echter weinig en eerst van den 4den tot 6den dag af. (door de stammen rhscl. Tandj. Br. en rhscl. CHIARI pas den 10den dag). Het bacterium ozaena ABEL vormt hieruit geen gas. De vierwaardige alcohol *erythriet* wordt door geen der stammen aangetast. De vijfwaardige alcohol *adoniet* wordt door bijna alle stammen omgezet (door den stam rhscl. L 50 pas na 6 dagen, door den stam lactis aerogenes K. niet). De zeswaardige alcoholen *manniet* en *sorbiet* worden door alle stammen aangetast, het *dulciet* slechts door twee, n.l. door de stammen pn. 204 en muc. caps. HOWARD. Het zeswaardige *inosiet* wordt door alle stammen langzaam omgezet, meest pas den derden dag (stam rhscl. WALDÄPFEL den vijfden dag; stam ozaena ABEL den tienden dag, zonder gasvorming), behalve door den stam rhscl.KISARAN en lactis areogenes K. Van de glucosiden wordt het *salicine* en het *aesculine* door alle stammen gesplitst. Het *amygdaline* wordt door geen der rhinoscleroomstammen gesplitst, door alle andere stammen, van den tweeden dag af, wel, echter zonder gasvorming (de stam lact. aerogenes K. pas na 4 dagen).

Het aesculine werd in de bacteriologie ingevoerd door HARRISON en VAN DER LECK (C. f. Bact. Ref. dl. 22, 1909 pag. 547), ter onderscheiding van viridans- en enterococcen. Wij hebben een gewone 1% aesculine-pep-

tonwater voedingsbodem voor onze bacteriën voldoende bevonden en de verdunde ferricitraat-oplossing eerst na bebroeden toegevoegd (reductie van het ferricitraat tot het zwarte, metallische ijzer, door het afgesplitste, aromatische aesculetine).

De amygdalinesplitsing heeft blijkbaar anders plaats, dan over vrije glucose, daar geen der glucose-vergisters onder gasvorming de amygdaline aantasten.

Ter onderscheiding blijkt dus in de „suiker-serie" van belang, het *ontbreken der gasvorming* bij de rhinoscleroomstammen, het *niet aantasten der lactose*, de *afwezigheid der amygdalinesplitsing* en de opmerkelijk langzame aantasting der glycerine. Wij hebben de negatieve eigenschappen van het gemis der lactose- en der amygdalineomzetting nader onderzocht, ten einde vast te stellen, in hoeverre dit een volledig ontbrekende (verloren) functie is, zooals b.v. voor de lactoseomzetting in de typhus-coligroep voor de typhusbacteriën het geval is, of dat op den langen duur toch omzetting plaats heeft. Het bleek, dat bij voortdurend verblijf bij 37° de lactose door enkele stammen (stammen rhscl. L. 51 en rhscl. L. 997) den negenden dag een weinig werd omgezet, door alle andere rhinoscleroomstammen pas den twaalfden tot veertienden dag, behalve de stammen rhscl. Tandj. Br., rhscl. L. 50, rhscl. L. 52 en rhscl. L. 53, die geen lactoseverzuring vertoonden. Buiten de stoof ontstond ook na vier weken geen verandering in de lactose. De lactosevergisting door de rhinoscleroombacteriën is dus ten deele afwezig, ten deele kan men haar als een trage, rudimentaire eigenschap opvatten. Ongeveer hetzelfde zien wij bij de amygdaline-splitsing bij 37°. Dit glucoside wordt nooit in de eerste week verzuurd. Het gedrag der stammen hierin is verschillend; wij vonden de stammen rhscl. D, rhscl. Chiari en rhscl. L. 53 constant hierin het vlugst (8sten of 9den dag), maar na 14 dagen gaan de andere stammen ook langzaam om, behalve de stam rhscl. L 50. De zwak zure reactieverandering wordt na drie weken weer licht alcalisch en is aanzienlijk minder dan bij de niet-scleroomstammen. Buiten de stoof zet geen der rhinoscleroomstammen de amygdaline om.

De geheele „suikerserie" werd na ongeveer een half jaar voor alle stammen opnieuw ingezet, nadat deze stammen herhaaldelijk, door tusschenschakeling van plaatculturen, van één kolonie waren overgeënt, en bleek tot in kleinigheden dezelfde uitkomsten op te leveren. Onze scleroomstammen blijken dus, wat hun

fermentatief vermogen aangaat, geen verandering van eenig belang te vertoonen. Ook vertoonen ze onderling slechts zeer onbeteekenende verschillen.

In verband met de afwezigheid der lactosesplitsing, groeien de rhinoscleroomstammen op de *fuchsine-sulfiet-lactose-agar* volgens ENDO, als witte koloniën, zonder verkleuring van de plaat en iets minder vet dan de FRIEDLÄNDERstammen, die meer rose koloniën vormen. De overige stammen (ook de stam pn. 204) maken de plaat rood, soms met een metaalglans (de ozaenastammen geven geen duidelijken metaalglans).

In verband met de afwezigheid van het vermogen, gas te vormen uit glucose en reductie van kleurstoffen te geven, veranderen de rhinoscleroomstammen de *neutraalrood-glucose-agar* volgens ROTHBERGER-OLDEKOPP niet; zij groeien in een oppervlakkige, grijsbruine laag. Alle andere stammen vertoonen in 24 tot 48 uur gasblazen en fluorescentie (de ozaena-stammen en de stam pn. HOFBAUER wat minder en later).

Teneinde meerdere verschilpunten in onze bacteriëngroep te vinden, werd ook nagegaan, hoe de stammen zich verhouden ten opzichte van enkele organische zuren. Om het omslaan der reactie goed te kunnen controleeren, werd in plaats van lakmoes het broomthymolblauw als indicator gebruikt en de organische stof in 1% concentratie in peptonwater opgelost. In het natriumsalicylaat (desinfectans!) bleef de groei van alle stammen achterwege (de beide stammen van het bact. muc. caps. en de lactis aerogenesstammen groeiden iets). De natriumcitraat- en de natriumtartraatoplossing (l + r draaiend) wordt door alle scleroomstammen, van het begin af, langzaam alcalisch (diepblauw) en er heeft op den duur geen omzetting plaats. Deze beide stoffen worden echter door een aantal andere stammen eerst verzuurd (gele verkleuring), maar van den tweeden of derden dag af wordt de reactie ook alcalisch en meestal ontstaat dan pas een weinig gas. Het natriumcitraat wordt door alle niet-scleroomstammen aangetast, behalve door de beide ozaenastammen en het bact. lactis aerogenes I. Het tartras natricus wordt alleen omgezet door de stammen pn. PASSAGE, pn. HOFBAUER, pn. KRAL en de ozaenastam Amsterd. Dit laatste organische zuur wordt duidelijk langzamer en minder regelmatig omgezet en is voor de differentiëering onzer stammen dus niet goed bruikbaar.

Uit onze onderzoekingen over het splitsend en reduceerend ver-

mogen der Klebsielleae is dus gebleken, dat de rhinoscleroombacteriën een aantal eigenschappen missen, die de andere bacteriesoorten en de bacteriën der aerobacter-groep wel bezitten en zich hierdoor dus duidelijk onderscheiden. Wij moeten evenwel opmerken, dat geen dier verschillen op zichzelf een absolute waarde bezit. Wel zijn alle onderzochte rhinoscleroomstammen, ten opzichte dezer eigenschappen, nagenoeg gelijk, doch enkele andere Klebsielleae blijken één of meer van deze kenmerken evenzoo te missen. Het zal dus goed zijn, het totaal dezer eigenschappen voor de differentiaaldiagnose te gebruiken. Tabellen I en II geven hiervan een overzicht; zij gelden, voor zoover dit in aanmerking komt, voor de aflezing na een verblijf, van drie maal 24 uur in de broedstoof.

Toen wij trachtten, bij ons variabiliteitsonderzoek van de slijmvorming onzer stammen, een verlies dezer eigenschap te voorschijn te roepen door de *galcultuur*, bleken ons twee merkwaardige feiten. In de eerste plaats is de groei der Klebsielleae in steriele rundergal, zooals deze o.a. ter ophooping van het bacterium typhi in het patiëntenbloed wordt aangewend, geremd, of gelijk nul. Alle rhinoscleroomstammen waren den volgenden dag hieruit zelfs niet meer op agar over te enten. De andere stammen wel, echter steeds, ook na één week, zonder dat zich een merkbare vermindering der kapselvorming vertoonde. Na enkele dagen zijn de galculturen van de beide ozaenastammen en de stam lactis aerogenes K niet meer overentbaar. De gal oefent dus, speciaal op de rhinoscleroombacteriën, een deletairen invloed uit. In tegenstelling met de pneumococci, werden echter geen onzer rhinoscleroomculturen in bouillon door rundergal, of een oplossing van taurocholzure-natrium, opgelost. Ook in den hangenden druppel zag men geen zwelling of verdwijnen der kapsels door de gal of door deze oplossing, ook niet na één dag. Hoewel dus de groei voor de rhinoscleroombacteriën door rundergal absoluut en blijvend geremd wordt, worden zij in de gal niet opgelost. Ter oriënteering, in hoeverre de groei-remmende werking der gal een absolute of een relatieve is, hebben wij neutrale galagarplaten van verschillende galconcentratie (50%—33% en 25%) bestreken, elk met vier oogjes van een drie dagen oude bouilloncultuur. Het bleek, dat de rhinoscleroomstammen op alle drie soorten galplaten niet groeiden, met uitzondering van de stam rhscl. P, die op 50% galagar niet groeide, doch waarvan op 25 % galagar enkele vlakke koloniën opkwamen. Alle andere stammen groeiden op alle platen wel, (behalve de stam ozaenae Abel),

zonder dat er een duidelijk verschil bestond in de slijmvorming op deze platen, met, op gelijktijdig uit dezelfde bouillonculturen geënte, gewone agarplaten. Wij hebben dit onderzoek meerdere malen herhaald, waarbij bleek, dat deze onderscheidingskenmerken geen toevalligheden waren. Ter fijnere differentiëering der rhinoscleroombacteriën is dus beter, te enten in onverdunde rundergal, dan op galagarplaten, waarop ook het bacterium ozaenae ABEL soms niet groeit.

Wij zien dus, dat cultureel al onze rhinoscleroomstammen identiek zijn te noemen en dat zij in velerlei opzicht verschillen van andere Klebsielleae, die min of meer in hun eigenschappen wisselen (de stam rhscl. L. 997 vertoont een enkel verschilkenmerk, nitraatreductie, met de andere rhinoscleroomstammen en staat ook serologisch eenigszins apart, zooals nader zal blijken).

IV. VARIABILITEIT.

Kapselbacteriën vormen een zeer geschikt object ter bestudeering van de variabiliteit van bacteriën. In de eerste plaats heeft men geen moeite, de Klebsielleae in cultuur te houden en zijn ze over het algemeen lang levenskrachtig, in tegenstelling met b.v. de pneumococci, die van Amerikaansche zijde ook voor dit onderzoek gebruikt zijn. In de tweede plaats, wat het voornaamste is, kan men microscopisch de vormveranderingen der bacteriën en macroscopisch de vormveranderingen der koloniën gemakkelijk waarnemen. De meest opvallende veranderlijkheid der Klebsielleae n.l., heeft betrekking op de eigenschap, kapsels te vormen. Hiermede gaat de variabiliteit van andere eigenschappen vrijwel parallel. Ook bij de Klebsielleae verschillen daarom de varianten in meerdere opzichten van den typischen verschijningsvorm, die TOENNIESSEN in dit geval „phaenotypus" heeft genoemd.

Ter orienteering over de begrippen der erfelijkheid bij bacteriën en als inleiding tot onze proeven hierover bij de Klebsielleae, zullen wij eerst een korte uiteenzetting geven, zooals wij ons deze denken, naar aanleiding van ons onderzoek. Daarna zal nader worden ingegaan op de eigenschappen der varianten en op de wijze waarop ze zijn verkregen.

De veranderlijkheid van bacteriën kan zich op verschillende wijzen uiten: zoowel wat de grootte en den vorm der bacteriën aangaat, als wat betreft hun beweeglijkheid, hun kleurbaarheid, hun

kapselvorming, hun kolonievorm, hun fermentatief vermogen, hun antigene structuur en hun virulentie. Verder kunnen wij onderscheid maken tusschen blijvende veranderingen en veranderingen van tijdelijken aard. Reeds dadelijk valt hier op te merken, dat eerstgenoemde veranderingen alleen blijvend mogen genoemd worden voor den tijdsduur van het onderzoek.

De bacteriën planten zich niet sexueel voort, waardoor dus de mogelijkheid van een hybridevorming is uitgesloten en de geheele nakomelingschap als een genetisch natuurlijke eenheid blijft voortbestaan. De terminologie der erfelijkheidsleer, welke betrekking heeft op sexueel zich voortplantende individuen, is dus voor bacteriën niet zonder meer van toepassing. Het ware daarom beter de, in de bacteriologie ingeslopen, begripsbepalingen als „mutatie", „fluctuatie" enz. voorgoed te laten varen, daar deze begrippen meer beteekenen dan de bacterioloog er aan hechten kan en tot verwarring aanleiding kunnen geven. De z.g. „Reine Linie" van JOHANNSEN is het eenige begrip, wat in de bacteriologie zou kunnen worden gebruikt en beteekent dan: alle individuen, afkomstig van één cel.

Ter aanduiding der verschillende variaties, die bacteriën kunnen vertoonen, behoeven wij dus andere benamingen en o.i. is het voorloopig het beste, deze variaties in hun verschijningsvorm te omschrijven en te benoemen, zonder dat bijzonderheden aangaande de erfelijkheid in deze benamingen zijn opgesloten.

Aan de variabiliteit bij bacteriën liggen algemeen geldende principiën ten grondslag. Elke bacterie-soort bezit in aanleg een totaal van erfelijk bepaalde eigenschappen (idioplasma van NAEGELI; kiemplasma van WEISSMANN; pangenen van DE VRIES) en tevens een, door deze eigenschappen beheerschte en bepaalde, variabiliteit. We kunnen onderscheid maken tusschen dit, als het genotype te noemen, soortbepalend geheel van eigenschappen en den verschijningsvorm hiervan: het phaenotype. De eenvormige ontwikkeling van het genotype bepaalt de continuiteit der soort: genotypisch zijn alle individuen van één soort gelijk. De mogelijkheid van een beinvloeding van het idioplasma door adequate in- of uitwendige prikkels, door de aanname dat het idioplasma een zekere mate van reactiegevoeligheid bezit, is de grondvoorwaarde voor de variabiliteit: phaenotypisch zijn verschillen mogelijk.

Het is niet uitgesloten, dat er een zeer merkwaardige en zeldzame constellatie van omstandigheden zou kunnen voorkomen,

waardoor ook de genotypus zou kunnen veranderen. Zonder dat kan men zich in de bacteriologie de wijze, waarop een nieuwe soort ontstaan kan zijn, niet denken. Het is echter in de experimenteele bacteriologie tot nog toe nooit met zekerheid waargenomen, dat microben „nieuwe", in den zin van positieve, eigenschappen hadden verworven. De tot dusver waargenomen z.g. winst-varianten schijnen beter, met BEYERINCK, als atavismen op te vatten. Principiëele, qualitatieve verschillen tusschen z.g. varianten, die men niet zou kunnen opvatten als atavismen, zijn dus bij microben tot dusver niet waargenomen, echter wel verschillen, die men als quantitatieve of gradueele kan beschouwen.

Uitgaande van een, uit erfelijkheids-oogpunt, reine kweek van bacteriën (door de ééncel-methode, of door herhaalde plaatisoleering verkregen kolonie), kan onder bepaalde omstandigheden, waarvan het karakter en de wijze van beinvloeding vaak moeilijk is vast te stellen, het phaenotype veranderen. We moeten dan aannemen, dat òf het kiemplasma als zoodanig in het samenstel zijner componenten veranderd is, òf dat het ontstaan van enkele eigenschappen in den phaenotypus in een of ander opzicht is geremd. In het eerste geval moeten wij een geheel nieuwe eigenschap zien ontstaan, iets wat, zooals boven is toegelicht, in de bacteriologie niet met zekerheid is waargenomen. In het tweede geval zien wij verlies van eigenschappen of, wanneer in zeldzame gevallen een rem is weggevallen, een schijnbare winst van eigenschappen. Voor zoover men de gegevens thans kan overzien, krijgen wij dus bij de erfelijkheids-studie van bacteriën alleen te doen met wel of niet in het phaenotype tot uiting komende, maar in potentie steeds aanwezige, eigenschappen, dus zonder dat zich „nieuwe", qualitatieve verschilkenmerken tusschen bacterie-varianten laten waarnemen.

Allereerst onderscheiden wij een, in elke bacterie-kolnioe op te merken, verschil der individuen onderling. Er zijn groote en kleine microben en sommige kunnen verlies van eigenschappen vertoonen (bijv. beweeglijkheid, kapselvorming, enz.) Het blijkt echter dat dit verlies in geenen deele standvastig is, daar elke subcultuur weer uit een, van de moedercultuur niet te onderscheiden, mengsel van typische en atypische individuen bestaat. Onder omstandigheden is deze veranderlijkheid (*modificatie*) in een bepaalde richting te overdrijven (b.v. zooals de z.g. degeneratie-vormen der pestbacteriën op zoutagar zijn te verkrijgen) en zelfs een tijd lang, na

ophouden der inwerking van den hiertoe geleid hebbenden uitwendigen prikkel, kan een dergelijke modificatie, maar in verminderende mate, blijven voortbestaan. Deze continueele veranderlijkheid is dus niet vast te leggen door selectie en in het experiment niet erfelijk.

Echter is een geleidelijk verlies van bepaalde eigenschappen, ten slotte bij alle individuen, van één cultuur, op den duur wel waargenomen en dit blijkt soms niet reversiebel te zijn en door het experiment niet in tegengestelde richting te beinvloeden. In zekeren zin is dit een erfelijke verregaande atrophie der oorspronkelijke phaenotypus, die principiëel echter niet behoeft te verschillen, van de, in elke bacterie-cultuur optredende, „modificatie".

Hiertegenover staat de discontinue, *sprongsgewijze*, door selectie vast te leggen, in het experiment erfelijke *variabiliteit*. Wij zien bij deze variatie plotseling in de cultuur, het optreden van anderen vormen, naast den oorspronkelijken phaenotypus en die van deze verschillen door een totaal en plotseling verlies van één of meer eigenschappen. Pas wanneer een dergelijke variante door het experiment op geenerlei wijze tot het oorspronkelijke phaenotype is terug te voeren, is zij als erfelijk, althans in den tijd van dit experiment, op te vatten. Wanneer later plotselinge terugslag in den oorspronkelijken phaenotyphus plaats heeft, was deze erfelijkheid in den duur een beperkte. Het principiëele verschil tusschen de modificatie en de sprongsgewijze variatie is dus, dat de eerste geisoleerd niet voortbestaat en de tweede dit in wezen juist wel doet.

Beschouwen wij dus het geheel der variatie-mogelijkheden bij bacteriën, dan blijkt, dat deze ten deele berusten op een buigbaarheid van den genotypus der soort en wel in negatieven zin, als verlies van kenmerken bij een aantal individuen van één kolonie (modificatie), eventueel een verloren gaan dezer kenmerken voor alle individuen (atrophie), ten deele op een toestandsverandering van de genotypus, maar in dit geval als een remming van bestaande, of een tevoorschijnkomen van geremde, eigenschappen (sprongsgewijze variatie).

Voorzoover de gegevens thans reiken, zien wij dus alleen variabiliteit bij bacteriën van in zekeren zin reeds aanwezige eigenschappen en het geheel der verschijningsvormen van phaenotypus en varianten is op te vatten als adaptatie, resp. regressie, tijdens de individueele existentie der bacterie-cloon (de uit één cel ontstane reeks van cellen) zonder overschrijding der soortgrenzen: m.a.w. zijn intraclonair (VAN LOGHEM).

Gaan wij thans over tot de beschrijving der varianten der Klebsielleae.

Zooals hierboven is uiteengezet, geven wij de voorkeur aan een eenvoudige, den verschijningsvorm der varianten uitdrukkende, benaming, zonder dat deze naam op de erfelijkheid betrekking hebbende bijzonderheden uitgedrukt. Als zoodanig lijkt ons de door ARKWRIGHT (1921) ingevoerde benaming „smooth" en „rough", als aanduiding der varianten, optredende in oude culturen van de intestinale groep van bacteriën, de meest juiste. FRIEL en HARDLEY (1925) en JULIANELLE (1926) hebben deze nomenclatuur het eerst bewust voor de FRIEDLÄNDERbacteriën toegepast; voor de rhinoscleroombacteriën bestaan in dezen zin geen benamingen.

In hun typischen verschijningsvorm, vertoonen zich de Klebsielleae als bekapselde, dikke staafjes, die sterk slijmerige koloniën vormen. Het is deze kolonievorm die vooral kenmerkend is. Na 15—24 uur groeien op de agarplaat deze *„smooth-koloniën"* als matig groote, cirkelronde, scherp omrande, zuiver convexe koloniën. Bij doorvallend licht zijn zij homogeen, licht tot donkerbruin, zeer fijn gegranuleerd, mucoied en vloeien veelal samen tot een dik-slijmige cultuurlaag, met een golvende begrenzingslijn. Bij opvallend licht zijn deze koloniën grauw of porceleinwit en glinsterend. Zij reflecteeren de lichtbeeldjes van het raam scherp juist, als een bolle spiegel. Vlakkere, hier en daar op te merken, koloniën zijn als modificatie op te vatten. In het praeparaat van dergelijke koloniën zijn de kapsels minder duidelijk aantoonbaar, maar de subcultuur levert weer zuivere „smooth"-koloniën, met goed ontwikkelde kapsels. Donkerder segmenten in enkele „smooth"-koloniën, waarvoor in het praeparaat geen verklaring te vinden was, verdwijnen in de subcultuur evenzoo. Bij aanraken der „smooth"-kolonie met de entnaald, blijkt de consistentie taai-slijmig te zijn. Het slijm is sterk dradentrekkend. „Smooth"-koloniën zijn niet over het agaroppervlak te verschuiven.

Naast deze koloniën vindt men verder spaarzaam, maar in bijna alle culturen, iets anders uitziende koloniën, welke wij als *modificatie* in eigenlijken zin willen aanduiden. Deze modificatie is gekenmerkt door een, onder invloed van uitwendige prikkels (o.a. ophooping der stofwisselingsproducten) langzaam toenemende, radiaire streping der „smooth"-koloniën. Deze radiaire streping neemt ook weer langzaam af, bij ophouden van den uitwendigen prikkel (snel achter elkaar volgende overentingen, of door één

dierpassage) en is door selectie niet vast te leggen. In de cultuur zijn de gemodificeerde koloniën als regel in de minderheid. In den lichtsten vorm, is de modificatie een accentueering der fijne korreling der zuivere „smooth"-kolonie; de uitgesproken gemodificeerde kolonie vertoont een fijne, van het centrum uitgaande, dunne, radiaire streping, die tot den rand reikt en soms over de geheele kolonie, soms in enkele breedere en smallere sectoren, optreedt. Bij zwakke vergrooting (60 ×) bestaat deze streping uit fijne, ietwat geslingerde lijntjes. Bij opvallend licht is zij wit-troebel, waardoor de kolonie het aspect van een onregelmatig rad kan vertoonen. In het praeparaat ziet men, in tegenstelling met de bacteriën der zuivere „smooth"-kolonie, naast dikke kapsels, vele bacteriën zonder kapsel. Overenten van gemodificeerde koloniën levert, naast een aantal typische „smooth"-koloniën, enkele gemodificeerde. Snel herhaald overenten doet de modificatie langzaam verdwijnen, dierpassage (witte muis) in één maal en totaal.

De sprongsgewijs optredende variatie bij Klebsielleae, doet zich in hoofdzaak voor, als een plotseling en totaal verlies der kapselvorming, waardoor de kolonievorm haar typischen, regelmatigen vorm als vette slijmkolonie heeft verloren. Van dezen, als *„rough-variatie"* aan te duiden, kolonievorm, hebben wij twee soorten onderscheiden, welke R 1 en R 2 zullen worden genoemd.

De R 1-variant vormt kleine, drooggroeiende koloniën, die rond zijn en niet conflueeren. Bij doorvallend licht, zijn deze koloniën zeer transparant, bleek geel en met een ietwat onzuiveren cirkelomtrek. Naar het centrum worden de koloniën concentrisch een weinig donkerder. De granulatie der kolonie is ook hier uiterst fijn. Bij opvallend licht is het oppervlak oneffen, vertoont een verteekenende, onduidelijke, reflexie en een centrale papil, die bij ouder worden der kolonie meer gaat promineeren. Deze, zeer op paratyphus-B-koloniën gelijkende, R 1-variant is niet taai-slijmig en met de entnaald aan te prikken en niet dradentrekkend. Vooral bij iets ouder worden, zijn deze koloniën over het agaroppervlak te verschuiven, waarbij zij in brokken uit elkaar vallen. In het praeparaat dezer koloniën ziet men kleine coccobacteriën, meestal in diplovorm gelegen. Zij bezitten in de O.I.-inktpraeparaten geen kapsels, maar wel een smalle, duidelijke ectoplast. Deze kleine bacteriën brachten ons op het idee, dat misschien de „rough"-variant van ozaenabacteriën gelijk zou kunnen zijn aan de cocco-

bacillus foetidus ozaenae van PEREZ. De authentieke stam, uit de verzameling van KRAL, van deze bacteriesoort, bezat geheel van die der Klebsielleae afwijkende eigenschappen, zoodat deze onderstelling niet juist bleek te zijn.

Deze „rough-"variant ontstaat, zooals later zal blijken, niet geleidelijk, maar sprongsgewijs en steeds met een totaal verlies der kapsel. Zij is erfelijk in den tijd van het experiment. Reinculturen hiervan, werden na een half jaar zonder „smooth"-koloniën bevonden en werden ook door dierpassage (echter maar eenmaal verricht, bij de witte muis) slechts onveranderd teruggekweekt. Deze variatie is betrekkelijk moeilijk te verkrijgen en, zooals uit onze verzamelingsculturen blijkt, leidt zij in het algemeen niet tot overwoekering van den „smooth"-vorm in de buiscultuur. Ook jarenlang automatisch overgeente lab.-stammen blijven „smooth". Alleen de stam pn. 204 bestond uitsluitend uit deze „rough"-variant en de stam rhscl. CHIARI vertoonde in onze verzamelingcultuur constant deze variant, naast typische „smooth"-koloniën: beide stammen, waaraan wij den vorm der „rough"-variant het eerst leerden kennen.

Een modificatie dezer „rough"-variant hebben wij niet kunnen vinden. Wel trof ons een ander feit, bij het experimenteel verwekken dezer variatie. Deze „rough"-koloniën n.l., kunnen soms, in de mengcultuur met smoothkoloniën, een zeer grove, min of meer radiaire, asterachtige streping vertoonen, welke soort koloniën wij als „z.g. gemodificeerde roughkoloniën" hebben aangeduid. Deze streeping reikt zelden tot den rand, is veelal onderbroken en ziet er bij zwakke vergrooting (60 ×) uit als een rij donkere vlekjes. Uitzaaiïng van dergelijke koloniën leverde, naast zuivere R 1, een aantal typische „smooth"- en weer enkele „z.g. gemodificeerde rough-koloniën". Deze pseudomodificatie is dus als een mengkolonie van „smooth" en „rough" op te vatten en de donker gekleurde streping is afkomstig van de donkerder „smooth" knoppen. Bij de slijmwalvorming der Salmonella Schottmülleri, de onder adequate prikkels ontstane slijmproductie der menschelijke paratyphoied-B-bacteriën, vindt men ook een radiaire streping, die echter op den duur weer verdwijnt.

Naast deze R 1-variant, vonden wij bij twee culturen, tijdens ons variabiliteitsonderzoek, een tweede soort „rough"-variant, welke wij aangeduid hebben als R 2. De koloniën dezer variant zijn aanzienlijk grooter dan de „smooth"-koloniën en zeer vlak.

Het zijn zeer transparante, bij doorvallend licht bleekgele, koloniën met een golvende en min of meer getande begrenzing, niet homogeen, maar grof gefacetteerd, gelijkend op groote colikoloniën en meestal circulair. Bij opvallend licht lijken de groote typen op oesterschelpen, d.w.z. vertoonen irregulaire, concentrische ringen. Bij de overwegend kleinere vormen is dit niet zoo duidelijk. Het reflectiebeeld (van een raam b.v.) is volkomen verteekend: de kolonie is exquisiet „rough". Deze koloniën conflueeren niet, zijn niet mucoied, aanprikbaar en over het agaroppervlak verschuifbaar, waarbij zij in brokken uiteenvallen. In het praeparaat vindt men dunne, slanke staafjes, die soms in draden of kettingen liggen en zeer gelijken op colibacteriën. In de O.I.-inktpraeparaten bezitten deze staafjes geen kapsel, doch een goed ontwikkelde ectoplast die, wat de afmeting aangaat, ligt tusschen de breedte van de ectoplast der „smooth"-bacteriën en der R 1-bacteriën.

Het was nu de vraag, op welke manier zijn uit „smooth"-culturen dergelijke „rough"-varianten experimenteel te verkrijgen. Wij zijn uitgegaan van de onderstelling dat de, aan zichzelf overgelaten, cultuur, door de ophooping harer stofwisselingsproducten de neiging tot variëeren zou gaan vertoonen. Wij hebben daarom de bacteriën langen tijd op schuine agar en in vloeibare voedingsbodems (bouillon en peptonwater) bewaard bij kamertemperatuur en af en toe hiervan uitgezaaid op agarplaten ter contrôle, of en wanneer varianten te voorschijn zouden komen. Voorts hebben wij door overenting der laatst, het sterkst onder den invloed der stofwisselingsproducten, ontstane bacteriemassa aan den rand van schuine glycerine-agar-culturen getracht, deze variatie teweeg te brengen. Vervolgens hebben wij de slijmvormingremmende werking der gal, ter verkrijging van „rough"-varianten, aangewend, echter zonder succes, daar de meeste culturen hieruit al spoedig niet meer overentbaar bleken. Ten slotte hebben wij dagelijksche overentingen verricht van onze culturen in bouillonbuisjes, met 10% homoloog serum, verkregen van rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-„smooth"-culturen.

Wij zijn hierbij uitgegaan van, door enkele plaatuitzaaiingen, zuiver verkregen „smooth"-culturen.

De agarculturen werden bij kamertemperatuur bewaard en elke week, gedurende zes weken, hiervan een agarplaat uitgestreken, waardoor, behalve bij den reeds spontaan „rough"-varianten vertoonenden stam rhscl. CHIARI, van den stam rhscl. Tandj. Br. na

1 maand een roughvariant R 1 kon worden geisoleerd. Hierna waren de culturen der rhinoscleroom-, FRIEDLÄNDER- en ozaenabacteriën zeer uitgedroogd en niet meer overentbaar. De andere stammen waren door bouillon op te halen, echter zonder varianten te herbergen. Geregelde contrôle van onze verzameling-stammen leverde geen andere „rough"-varianten op.

De bouillonculturen werden bij kamertemperatuur bewaard en successievelijk elke week hieruit agarplaten bestreken. Na één week bevatte alleen de cultuur der stam rhscl. CHIARI, R 1-varianten. Deze stam vertoonde in alle proefreeksen een overmaat van deze variant, zonder dat enkele „smooth"-koloniën ook maar eenmaal geheel ontbraken. Na twee weken bevatte de cultuur van den stam rhscl. WALDÄPFEL enkele R 1-varianten. Na drie weken bleken de culturen der stammen rhscl. CHIARI en rhscl. WALDÄPFEL zeer veel R 1-varianten te bevatten en tevens vonden wij van de stammen rhscl. EISELSBERG en pn. HOFBAUER enkele drooggroeiende koloniën. Na vier weken bevatte de cultuur van den stam rhscl. EISELSBERG alleen nog R 1-varianten, geen „smooth"-koloniën meer en tevens enkele R 2-varianten. Voorts waren enkele R 1-varianten in de cultuur der stammen rhscl. Tandj. Br. en pn. Passage aanwezig. Na vijf weken vertoonde de cultuur der stam rhscl. PLAUT enkele „rough"-koloniën en van den stam rhscl. WALDÄPFEL, R 2-varianten. Na zes weken waren enkele culturen niet meer overentbaar en bevatten de overigen geen nieuwe varianten. Na twee maanden waren geen der rhinoscleroom-, FRIEDLÄNDER- en ozaenaculturen meer overentbaar, de andere culturen nog wel (van het bact. muc. caps. en lact. aerogenes).

We zien, dat de stammen pn. KRAL, rhscl. KISARAN, rhscl. P, rhscl. D, de vijf rhinoscleroomstammen uit Lemberg en de beide ozaenastammen geen variatie vertoonden, terwijl de stammen van het bact. muc. caps. evenzoo niet variëerden. De lactis aerogenesculturen waren reeds ten deele „rough", de cultuur lactis aerogenes V. A. bevatte zelfs vele „rough"-koloniën.

De variatie gaat dus geleidelijk, maar er heeft ook afsterving plaats en bij enkele stammen, voordat zij variatie vertoond hadden. Verder blijkt, dat maar bij twee stammen naast de meer algemeen voorkomende R 1-variant, een R 2-variant optrad, zoodat we moeten aannemen, dat deze variatie moeilijker plaats heeft en waarschijnlijk niet geschiedt, zonder dat de voorwaarden voor het ontstaan van R 1-varianten aanwezig zijn. Deze R 2-varianten zagen wij

nl. ontstaan, nadat R 1-varianten in de cultuur waren opgetreden.

Zooals blijkt, is de bouilloncultuur, ter verkrijging van „rough"-varianten, zeer geschikt en daarom werd deze proefserie enkele malen herhaald, om deze ook bij de andere stammen te doen ontstaan. Hierbij viel op te merken, dat de stammen rhscl. CHIARI, rhscl. EISELSBERG, rhscl. WALDÄPFEL en rhscl. Tandj. Br. weer overvloedig R 1-varianten afsplitsten, zoodat deze stammen blijkbaar een sterkere neiging tot deze variatie bezitten. Met uitzondering van den stam rhscl. KISARAN, waarvan in één der reeksen een „rough"-variant kon worden geisoleerd, verkregen wij op deze wijze echter geen nieuwe R 1-varianten.

De culturen in peptonwater leverden veel minder resultaat op. Het gelukte slechts bij twee stammen, die inderdaad een sterke neiging tot variatie vertoonen, in den loop der overentingen, „rough"-varianten te isoleeren. Wij kunnen dus de ervaring van enkele onderzoekers (WILDE, 1896 en EISENBERG, 1914) bevestigen, dat blijkbaar in den zuren bouillon, beter dan in het alkalisch peptonwater, variatie der Klebsielleae optreedt.

De overentingen op 3% glycerineagar volgens HEIM (alleen verricht voor de eerste acht rhinoscleroomstammen, de FRIEDLÄNDER-culturen en den ozaenastam ABEL) werden om de drie dagen verricht, van den rand der slijmcultuur en gedurende anderhalve maand voortgezet (15 overentingen). Het bleek nu, dat zich alleen bij twee FRIEDLÄNDER-culturen (pn. Passage en pn. KRAL) de door TOENNIESSEN beschreven witte, drogere randzone langs de cultuurlaag zich ontwikkelde, waarvan door afenting, R 1-varianten werden verkregen. Alle andere culturen (met uitzondering van den stam rhscl. CHIARI, die steeds veel „rough"-varianten geeft) vertoonden geen spoor van een witte omlijning der cultuurlaag en geen „rough"-varianten. Wel was op deze wijze zeer fraai een intensieve radiaire streping der „smooth"-culturen te verkrijgen: de modificatie.

De overentingen in homoloog immuunserum (een goed agglutineerend en praecipiteerend serum van den „smooth"-stam rhscl. PLAUT en pn. Passage, welke sera door een SEITZ-filter gesteriliseerd waren) werden dagelijks verricht, gedurende twintig dagen (alleen met de eerste acht rhinoscleroomstammen en de FRIEDLÄNDERstammen). De overenting geschiedde met een deel van het later te bespreken eigenaardige kapje, dat zich onder in den heldere bouillon vormde.

Voor de rhinoscleroomstammen viel dit onderzoek als volgt uit. De stam rhscl. CHIARI vertoonde in de derde overenting reeds R I-varianten en groeide verder niet meer als een kapje onder in den helderen bouillon, maar als een grofvlokkig praecipitaat. In de zevende overenting vertoonden de stammen rhscl. WALDÄPFEL en rhscl. EISELSBERG enkele R 1-varianten, zonder dat de groei, als een kapje, veranderde. Na tien overentingen bevatte de stam rhscl. EISELSBERG circa 75 % R 1-varianten en groeide verder als hierboven voor den stam rhscl. CHIARI is aangegeven. Voorts vertoonde de stam rhscl. PLAUT circa 1% R 1-varianten. Na 15 overentingen waren geen nieuwe „rough"-varianten opgetreden. De stam rhscl. EISELBERG was geheel rough, de stam rhscl. WALDÄPFEL bevatte circa 50% R 1-varianten en de stam rhscl. CHIARI vertoonde nog steeds enkele „smooth"-koloniën. Na 20 overentingen was de graad der variatie niet veranderd.

Voor de FRIEDLÄNDER-stammen werden op deze wijze geen „rough"-varianten verkregen, in tegenstelling met de onderzoekingen van JULIANELLE (1926).

Wij zien dus uit onze proefnemingen, dat de variabiliteit der Klebsielleae afhankelijk is van den uitwendigen prikkel, met dien verstande, dat in het algemeen variaties eerst optreden na een zekeren tijd, wanneer vermoed mag worden, dat een aanzienlijke concentratie der stofwisselingsproducten aanwezig is. Verder bleek, dat steeds bepaalde stammen tot variëeren neigen, terwijl andere geen varianten vertoonen, op geen der bovengenoemde wijzen van beinvloeding der cultuur. Alleen door middel der aan zichzelf overgelaten bouilloncultuur, werden de twee zeldzamere R 2-varianten, die blijkbaar moeilijker tot stand komen, verkregen.

Behalve de morphologische verschilpunten der varianten in den vorm der koloniën en in het praeparaat, hebben wij cultureel weinig verschil kunnen opmerken, met uitzondering dan van de eigenschappen, die met het slijmige karakter der cultuur direct samenhangen. De groei der „rough"-varianten is aanmerkelijk bescheidener dan van hun „smooth"-culturen.

Wat het fermentatief vermogen der „rough"-varianten aangaat, hebben wij dit alleen voor de eerste vijf suikers in de tabel nagegaan, waarbij enkele verschilpunten aan het licht kwamen. De lactosevergisting was voor de „rough"-varianten der stammen pn. Passage, pn. KRAL en pn. HOFBAUER langzamer (niet voor den

derden dag), de „rough"-stam pn. 204 echter vertoonde deze langzamere omzetting niet.

Voor de rhinoscleroom-„rough"-varianten was dit verschil natuurlijk niet te beoordeelen. Alleen de „rough"-stam rhscl. Tandj. Br. had het vermogen, de saccharose aan te tasten, verloren.

Wij zullen zien dat, wat de antigene structuur en de pathogeniteit aangaat, aanzienlijke verschillen bestaan tusschen „smooth"- en „rough"-culturen van een zelfden stam.

V. De antigene structuur onzer stammen.

Zooals in het 2de hoofdstuk nader is uiteengezet, zijn de kapselbacteriën niet, of slecht agglutinabel en hebben ook de praecipitatiereacties in het filtraat der bouillonculturen dezer bacteriën aanvankelijk weinig bruikbare gegevens opgeleverd. Het verkrijgen van immuunsera was moeilijk en deze sera vertoonden dan over het algemeen een lagen titer. Het is aan te nemen, dat de kapsels voor deze bacteriën in de emulsie fungeeren als een protectief colloïed, waardoor de physische en biologische uitvlokkingsreacties verhinderd of vertraagd worden. Ook is deze mucoiede stof in oplossing (dikke emulsies zijn stroopachtig-vloeibaar) een rem voor het tot stand komen van flocculatie en clarificatie. Bij de praecipitatie is de aanwezigheid der kapsels minder bezwaarlijk. Zooals zal blijken, bezitten trouwens alleen kapseldragende stammen aantoonbaar praecipitinogeen. Wij hebben deze reacties nader onderzocht, ten einde na te gaan of door middel hiervan toch niet een serologische differentiëering onzer stammen mogelijk zou zijn en in hoeverre dan onze scleroomculturen in hun antigene structuur overeen zouden komen. Het konijn leek ons, als een voor kapselbacteriën relatief ongevoelig proefdier, ter immuniseering het geschikte object. We hebben geïmmuniseerd met zuivere „smooth"-culturen van de eerste acht rhinoscleroomstammen en van de drie Friedländerstammen (pn. Passage, pn. Kral en pn. Hofbauer). Vooraf werd bloed van de konijnen afgenomen, ten einde eventueel reeds aanwezige agglutininen voor kapselbacteriën bij deze dieren aan te toonen. Deze bleken steeds afwezig. De *immunisatie* werd als volgt verricht. De konijnen werden intraveneus, in de oorvene, drie achtereenvolgende dagen der week, ingespoten met 1 c.M.^{3} van een, met formol gedoode, 48 uur oude bouilloncultuur gedurende drie weken. Klinisch

vertoonden de dieren hierop geen duidelijke reactie. Een week na de laatste injectie werd bloed afgenomen en bleken de meeste sera de homologe stammen in een lage verdunning (1 : 50) te agglutineeren. Wij hebben deze immunisatie gedurende 6 weken voortgezet, zonder dat de titer der sera hierdoor kon worden opgevoerd, maar waardoor alle sera nagenoeg dezelfde hoeveelheid agglutininen voor de homologe stammen bleken te bevatten; met uitzondering van het serum van den stam rhscl. CHIARI (nagenoeg „rough", zie boven), dat de eigen stam hoog agglutineerde, doch de andere rhinoscleroomstammen niet duidelijk. Deze stam CHIARI werd zelf echter door alle homologe sera hoog geagglutineerd. Wij nemen daarom aan, dat de vorming van agglutininen voor de „smooth"-stammen afhankelijk is van de aanwezigheid van goed ontwikkelde kapsels, welke de stam CHIARI min of meer mist en tevens, dat tengevolge van dit gemis, het verschijnsel der agglutinatie juist bij dezen stam gemakkelijker tot stand komt. Het bleek later, dat deze sera, die onverdund en door middel van filtratie door een SEITZfilter steriel gemaakt en in de ijskast bewaard werden, in enkele maanden snel in titer achteruitgingen, zoodat wij nogmaals een reeks sera moesten maken, met dezelfde ondervindingen.

De *agglutinatiereactie* werd verricht met in physiologisch zout geëmulgeerde, 24 uur oude, agarculturen der stammen, dus met levende culturen. Na 2 uur en na 18 uur bij 37° in de broedstoof werd afgelezen. De serumverdunningen werden evenzoo met physiologisch zout gemaakt.

De agglutinatiereactie werd verricht met „smouth"-culturen van alle stammen, evenzoo met alle „rough"-varianten, voor zoover wij die hebben kunnen verkrijgen. De resultaten zijn in **tabel III** weergegeven. Daar de sera van één bacterie-soort ongeveer gelijkluidende uitkomsten gaven, hebben wij in de tabel deze slechts van één serum van iedere bacterie-soort meegedeeld.

Wij zien, dat de „smooth"-culturen alleen door homoloog serum geagglutineerd worden, maar alleen in lage verdunning en dat de ozaenastammen, de stammen van het bact. muc. caps. en de „smooth"- en „rough"-culturen der lactis aerogenesstammen niet geagglutineerd worden, in tegenstelling met de ondervinding van enkele andere onderzoekers. De rhinoscleroomstammen blijken dus antigeen, wat hun „smooth"-vorm betreft, gelijkwaardig te zijn. De FRIEDLÄNDER-„smooth"-culturen werden minder geaggluti-

neerd door hun homologe sera, dan de „smooth"-culturen der rhinoscleroomstammen door hun bijpassende sera.

De agglutinatie der „smooth"-stammen met „smooth"-sera is een zeer bijzondere. In de eerste plaats komt zij alleen tot stand in lage verdunning van het serum (1 : 10 : 25 : 50). Verder is zij gekenmerkt door clarificatie in de eerste verdunning en een snel dalen van het agglutinatieverschijnsel in de hoogere verdunningen. Tenslotte is deze agglutinatie in de lagere verdunningen van het serum gekenmerkt door het optreden van een vliesdun, samenhangend kapje, onderin het agglutinatiebuisje, terwijl in de hoogere verdunningen de agglutinatie zeer grofvlokkig is. Deze soort van grofvlokkige, snel verminderende agglutinatie, is ook beschreven bij de bekapselde pneumococci (Dochez en Avery, 1917), als coagulum-agglutinatie bij Gärtner-, Paratyphoied- A- en B-bacteriën (Snijders, 1917) en als de flagellaire, ectoplasmatische agglutinatie bij de beweeglijke bacteriën (Orcutt, 1924; Weil en Felix, 1924).

Wij hebben met onze „smooth."-culturen ook absorptieproeven verricht, uitgaande van de gedachte, dat de kapselsubstantie weliswaar de agglutinatie verhindert, maar daarom de binding der agglutininen toch wel zou kunnen plaats vinden. Evenals immers in een electrolyt-vrij medium wel agglutininen-binding plaats grijpt, maar het verschijnsel der vlokvorming uitblijft. De resultaten met deze reactie verkregen waren echter mager. We hebben de sera hiertoe 10 maal moeten verdunnen met de dikke emulsie der heterologe stammen (twee uur in de stoof bij 37°, daarna 18 uur in de ijskast en de volgende morgen centrifugeeren) waardoor wij een moeilijk af te lezen, zeer matige agglutinatie voor de homologe „smooth"-stammen in deze verdunning overhielden. Wij willen de vermelding dezer proeven, vanwege de moeilijk te beoordeelen resultaten, verder achterwege laten, temeer daar de agglutinatiereactie reeds voldoende sprekende gegevens over de antigene structuur der „smooth"-stammen verschafte.

De agglutinatie der „rough"-varianten leverde sterker sprekende resultaten op. Het bleek dat, in tegenstelling met de gangbare meening, kapselbacteriën wel degelijk rijkelijk agglutininen doen ontstaan, maar dat deze alleen goed met de agglutinabele „rough"-stammen kunnen worden aangetoond (bij onze sera, clarificatie tot in een verdunning van 1 : 1000, titer 1 : 10000). Verder bleek, dat emulsies van de „rough"-culturen van Fried-

LÄNDER- en rhinoscleroom-bacteriën ook wel iets door de heterologe sera werden geagglutineerd, echter veel lager (1 : 50 : 100). Zij bezitten dus wel eenige antigene verwantschap. De „rough"-culturen, welke wij van de andere stammen hebben verkregen, werden in het geheel niet geagglutineerd door sera, verkregen met rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-„smooth"-culturen.

De „rough"-stam pn. HOFBAUER bleek minder agglutinabel te zijn en de agglutinatie was grof-vlokkiger. Het serum van de „smooth"-cultuur van dezen stam verkregen, agglutineerde de andere FRIEDLÄNDERstammen ongeveer evenhoog als de andere FRIEDLÄNDER-„smooth"-sera, doch de eigen stam eveneens lager, zoodat wij bij deze „rough"-variant met een minder agglutinabelen stam te maken hebben en niet met een verschil in antigene structuur.

De agglutinatiereactie der „rough"-varianten is gekenmerkt door een langzaam ontstaande, in de lagere verdunningen clarificatie gevende en vrij grof-korrelige, agglutinatie, in de hoogere verdunningen door een geleidelijk verminderende, fijnkorrelige uitvlokking.

Alle andere stammen, zoowel „smooth" als „rough" werden door beide soorten sera niet geagglutineerd; zijn dus, wat hun antigene structuur betreft, van FRIEDLÄNDER- en rhinoscleroom-bacteriën geheel afwijkend (evenzoo de stam pn. JAFFÉ).

Wij hebben, ter nadere bepaling der antigene verwantschap tusschen de rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-„rough"-culturen, van twee „rough"-stammen (stam rhscl. PLAUT en stam pn. KRAL) sera gemaakt, op dezelfde wijze als dit met de „smooth"-culturen is geschied, waarbij de titer dezer sera in den loop der immunisatie goed op te voeren was.

De agglutinatiereacties met deze sera en al onze stammen, brachten nieuwe merkwaardigheden aan het licht **(tabel IV)**. In de eerste plaats waren de „smooth"-culturen met de „rough"-sera, ook der homologe stammen niet te agglutineeren. Blijkbaar is dus voor de „smooth"-agglutinatie serum noodig, verkregen van „smooth"-culturen. Dit verschijnsel komt bij de praecipitatie-reacties nog duidelijker te voorschijn en bewijst, dat de Klebsielleae in hun „smooth"-vorm, een complexe antigene structuur bezitten.

De beide R_2-„rough"-stammen (stam rhscl. WALDÄPFEL R_2 en stam rhscl. EISELSBERG R_2) zijn antigeen, van hun bijbehoorende R_1-variant en onderling, niet verschillend. Wij hebben van één dezer stammen (stam rhscl. WALDÄPFEL R_2) een serum gemaakt,

waardoor alle homologe „rough"-stammen, evenzoo tot in hooge verdunning, geagglutineerd werden. De adsorptiereactie, verricht met dit serum en de beide „rough"-varianten van den bijbehoorenden stam, gaf tot resultaat, dat alle agglutininen kruisgewijs geadsorbeerd bleken.

De homologe „rough"-stammen werden allen (stam pn. HOFBAUER R_1, weer minder) tot in zeer hooge verdunning (1 : 50.000) van het „rough"-serum geagglutineerd, zonder dat het verschijnsel der „hyperagglutinabiliteit" bestond (agglutinatie dezer stammen met typhus- of paratyphus-B-sera ging niet hooger dan 1 : 25) en zonder een spoor van auto-agglutinatie te vertoonen. We hebben dus in deze, op natuurlijke wijze verkregen, „rough"-stammen zeer bruikbare en betrouwbare indicatoren in handen, om agglutininen voor kapselbacteriën aan te toonen, in tegenstelling met de door andere onderzoekers hiervoor minder bruikbaar bevonden, min of meer gedesintegreerde, ten deele chemisch verkregen, antigenen.

De heterologe „rough"-stammen der FRIEDLÄNDER- en rhinoscleroomculturen worden hoogstens tot in een verdunning van 1 : 500 van het serum mee-geagglutineerd. De „rough"-stammen van het bact. lact. aerogenes worden niet geagglutineerd, staan dus geheel apart en buiten de groep der Klebsielleae (evenzoo de stam pn. JAFFÉ). Zooals uit de tabel blijkt, konden wij bij gebrek aan „rough"-varianten der beide ozaenastammen (die cultureel dicht bij de FRIEDLÄNDERgroep staan) en der beide stammen van het bact. muc. caps., de antigene verwantschap dezer stammen, wat hun „rough"-varianten betreft, met rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-„rough"-stammen niet nader bepalen. Vooral wat de ozaena-stammen betreft, is dit jammer. Men kon echter trachten met een „smooth"-serum van de ozaenastammen de „rough"-culturen der andere te agglutineeren.

Wij hebben adsorptiereacties verricht van de beide „rough"-sera (volgens TAYLOR, $2\frac{1}{2}$ c.M.^{3} van het 1 : 40 verdunde serum verzadigd met 5 agarculturen van de „rough"-stammen, twee uur in de broedstoof, daarna 18 uur in de ijskast, waarna gecentrifugeerd en afgepipetteerd werd). Verzadigt men zulk een serum met den heterologen stam, dan blijkt deze met het verzadigde serum niet meer geagglutineerd te worden, terwijl de homologe stammen bijna tot hun eindtiter worden geagglutineerd. Hiermee hebben wij dus het bewijs geleverd, dat typische FRIEDLÄNDER- en rhinoscleroom-

culturen, wat hun „rough"-varianten aangaat, antigenetisch wel zeer duidelijk te onderscheiden zijn, al bestaat er een zekere verwantschap. Deze gelijkt dus b.v. op de verwantschap der bacteriesoorten binnen de EBERTHELLA-groep.

De agglutinatie met de drie typen-specifieke sera der pneumococci, van het ROCKEFELLER-Institute, was voor de homologe pneumococci-stammen fraai, doch geen onzer „smooth"-culturen, ook niet der FRIEDLÄNDER-„smooth"-stammen, werden hiermee geagglutineerd (serum type III agglutineerde onze FRIEDLÄNDER-stammen zwak, in een verdunning van het serum van 1 : 5, doch onze rhinoscleroom-„smooth"-stammen niet).

De *praecipitatiereactie* werd verricht met 0.2 c.M³. serum, verdund met physiologisch zout tot 0.5 c.M³., en, aanvankelijk, als antigeen een gelijk volume van een, één maand in de stoof bebroede, reincultuur in bouillon, welke gecentrifugeerd was totdat de bovenstaande vloeistof helder was en bij enting steriel bleek te zijn. De „rough"-culturen laten zich gemakkelijk helder centrifugeeren, de „smooth"-culturen (d.w.z. culturen verkregen door enting van den bouillon met een oogje van een zuivere „smooth"-kolonie) pas na langeren tijd met een hoog omwentelingsgetal (een half uur, 3000 omwentelingen). De buisjes werden twee uur in de stoof gezet en daarna den nacht over in de ijskast. Ons bleek toen, dat de praecipitatie-reactie van alle sera met zulk een antigeen zeer mager was; ook bij stijgende verdunning van dit antigeen met physiologisch zout (om „remming" uit te sluiten). Het centrifugaat, opnieuw geëmulgeerd in physiologisch zout tot in een bijkans heldere verdunning, gaf wel een duidelijke praecipitatiereactie, maar nog niet bevredigend.

Wij hebben daarom, inplaats van te centrifugeeren, de bouillonculturen gefiltreerd door een SEITZfilter en door verschillende maten CHAMBERLAND-kaarsen. Bij goed filtreeren was de vloeistof bij alle culturen helder en steriel, doch bleek, ook in stijgende verdunning, met physiologisch zout, geen duidelijk aantoonbare praecipitinogenen te bevatten.

Wij hebben daarop de bouillonculturen langzaam gecentrifugeerd, totdat de bovenstaande vloeistof voor het oog helder was, maar niet steriel (15 minuten, 500 omwentelingen). Evenzoo hebben wij de bouillonculturen 25 maal verdund met physiologisch zout, waardoor een voor het oog heldere (nauwelijks het TYNDALL-phaenomeen vertoonende) oplossing werd verkregen. Met deze

beide antigenen nu, werd een sprekende praecipitatie-reactie verkregen.

Allereerst vermelden wij de uitkomsten der dusdanig tot stand gekomen reacties, die in principe overeenkomen met die met de agglutinatie-reacties verkregen.

Het bleek in de eerste plaats, dat in bijna alle „smooth"-culturen door een homoloog „smooth"-serum een gelijk sterke praecipitatie optrad (in de cultuur van den stam rhscl. CHIARI, die slechts een rudimentaire kapselvorming vertoont, een zwakke, in die van stam L 997 geen, ofschoon deze laatste zeer duidelijke kapsels heeft: zie hieronder), zonder dat met heterologe „smooth"-sera ook maar een spoor van praecipitatie werd verkregen. Rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER- „smooth"-stammen bezitten dus een verschillend, specifiek praecipitinogeen. De „smooth"-sera van beide bacteriesoorten geven *geen* praecipitatie in culturen der ozaena-, muc. caps,- en lactis aerogenes-„smooth"stammen, welke dus een ander specifiek praecipitinogeen bezitten.

De „smooth"-praecipitatie treedt oogenblikkelijk op met schijfvorming aan het scheidings-vlak van het zwaardere serum (onder in het buisje) en de heldere bouilloncultuurvloeistof. Deze schijf verbreedt zich langzaam, totdat een gelijkmatige, zeer intensieve troebeling in het geheele buisje is opgetreden. Hierna ontstaat een fijne uitvlokking, die den volgenden morgen is uitgezakt, echter zonder een samenhangend kapje gevormd te hebben, onder in het buisje.

Gaven dus de „smooth"-sera met de homologe „smooth"-culturen een fraaie praecipitatie-reactie, de „rough"-sera daarentegen gaven geen spoor neerslag met degelijke antigenen.

In de tweede plaats bleek, dat de „rough"-culturen op geenerlei wijze een duidelijke praecipitatie-reactie vertoonden, niet met „rough"-sera, maar evenmin met de homologe „smooth"-sera (hoogstens een zeer zwakke, moeilijk te beoordeelen, opalescentie).

Wij zien dus, dat alleen in de „smooth"-culturen met homologe „smooth"-sera duidelijk praecipitatie te verkrijgen is. Hieruit volgt, dat naar waarschijnlijkheid in hoofdzaak de kapselstof gepraecipiteerd wordt, hoewel wij de oplosbaarheid dezer stof in de cultuur niet afdoende konden bewijzen (lang en snel centrifugeeren of streng filtreeren, verwijderd blijkbaar deze hoog-moleculaire stoffen tegelijk met de bacteriën uit de emulsie. Daarom kon ook waarschijnlijk PRICA (1928) met het filtraat van scleroom-

bacteriën-emulsies geen complementbindingsreactie verkrijgen. Daar in de „rough"-culturen ook de homologe „rough"-sera geen praecipitatie van beteekenis geven, moeten wij aannemen, dat het proteine der bacteriën niet of zeer weinig in oplossing gaat, althans niet in praecipitinogenen vorm.

Wij hebben reeds praecipitinogeen kunnen aantoonen in 24 uur bebroede bouillonculturen van „smooth"-stammen, zoodat dit blijkbaar een product is der levende cultuur.

Dit alles pleit er sterk voor, dat het de kapselstof is, die bij deze reacties wordt uitgevlokt en dat zij tijdens den groei der cultuur snel en overvloedig in oplossing gaat, m.a.w. dat de kapsels een afscheidingsproduct zijn der bacteriën en geen scherpbegrensde, als organel op te vatten, omhulsel.

De praecipitatie-reactie is ongeveer even sterk in oude, als in jonge bouillonculturen der „smooth"-stammen.

Het is ons echter niet gelukt bij caviae en konijnen tijdens de actieve infectie met rhinoscleroom- en FRIEDLÄNDER-„smooth"-culturen (intraperitoneale injectie van een dikke emulsie) de opgeloste kapselstof in urine (die gefiltreerd moest worden), of in bloed (waarvan het serum zelf reeds opalesceerde) aan te toonen.

Terloops is er eerder reeds op gewezen, dat de „smooth"-cultuur rhscl. L. 997, een uitzondering vormde en geen, met onze sera aantoonbaar praecipitinogeen bevatte, hoewel deze cultuur duidelijk met een homoloog „smooth"-serum werd agglutineerd. Misschien hebben wij dus ook binnen de groep der rhinoscleroombacteriën verschil in kapselsubstanties aan te nemen. Echter bezitten wij van deze stam geen „rough"-cultuur, zoodat wij de antigene identiteit der stam L 997 niet nader hebben kunnen vaststellen.

De typen-specifieke pneumococcen-sera, van het ROCHEFELLER-Institute, gaven in geen onzer bouillonculturen een duidelijke praecipitatie, zoodat wij moeten besluiten, dat de kapselstoffen van onze kapselbacteriën, toch verschillen van die der pneumococcensoorten.

Wij zien dus uit deze proeven, dat ook serologisch zeer sprekende bevestigingen zijn verkregen van de, cultureel gebleken, afzonderlijke plaats der bacterie van VON FRISCH in de groep der Klebsielleae.

VI. Dierproeven, ter bepaling van de pathogeniteit onzer stammen en den aard der verwekte afwijkingen.

In de eerste plaats hebben wij de *virulentie* onzer scleroomstammen onderzocht, in vergelijking met die der andere Klebsielleae- en aerobacter-stammen.

Wij hebben daartoe bij enkele konijnen, intraveneus, 0.5 c.M³. van een 24 uur oude bouillon-cultuur van scleroom- en Friedländer-stammen ingespoten. De Friedländer-konijnen stierven na enkele dagen aan algemeene sepsis, de scleroom-konijnen vertoonden ziekte-verschijnselen, maar overwonnen de infectie. Het blijkt, dat beide bacteriesoorten, op deze wijze ingebracht, voor konijnen pathogeen zijn, maar dat de Friedländer-bacteriën veel virulenter zijn.

Vervolgens hebben wij enkele caviae op verschillende wijzen geinfecteerd. Subcutaan ingespoten, met 0,5 c.M.³. van een 24 uur oude bouillon-cultuur, overwinnen deze dieren de infectie met beide bacteriesoorten. Intraperitoneale injectie van 0,5 c.M.³ der zelfde cultuur doodde de scleroom-caviae niet, de Friedländer-caviae na 8 dagen, onder het beeld van een fibrineuze peritonitis met een groote milt. Uit de organen en de fibrine werd een reincultuur van den ingespoten stam verkregen. Neemt men echter zeer massale doses (1 c.M³. van een dikslijmige emulsie) dan sterven de caviae bij intraperitoneale injectie aan beide soorten infecties in één à twee dagen, onder het beeld van een slijmige peritonitis met sepsis, maar nog zonder miltvergrooting.

Een groot aantal proeven hebben wij met witte muizen genomen. Met al onze stammen, zoowel „smooth" als „rough", werden witte muizen subcutaan (onder de buikhuid) ingespoten met 0,1—0,2 c.M³ van een 18 uur oude bouillon-cultuur. Na één à twee dagen stierven de drie, met „smooth"-culturen der Friedländer-stammen en de twee, met ozaena-stammen ingespoten dieren, aan sepsis. Voorts stierven na drie à vier dagen, twee onzer dertien scleroom-muizen, met „smooth"-culturen van de stammen rhscl. Plaut en rhscl. L 997 ingespoten. De andere muizen bleven in leven, waaronder dus alle met „rough"-culturen ingespotenen. De virulentie van alle „rough"-culturen is dus blijkbaar zeer gering. Het verschil in de virulentie bij „smooth"- en „rough"-culturen kan misschien haar verklaring vinden, door wat wij vonden bij intraperitoneale injectie bij enkele caviae. Met de „smooth"-culturen ingespoten, ont-

staat een slijmige peritonitis met zeer weinig cellen in het exudaat en treedt de dood snel in. Met „rough"-culturen ingespoten, verloopt het ziektebeeld veel minder acuut en is het exsudaat zeer celrijk. Blijkbaar heeft bij de laatste infectie een levendige phagocytose plaats, die bij de eerste ontbreekt.

In het algemeen is dus de virulentie, op deze wijze bepaald, van de scleroomstammen veel geringer dan van de FRIEDLÄNDER- en ozaenastammen. De stammen van het bact. lactis aerogenes en van het bact. muc. caps. bleken in onze proeven zeer weinig virulent te zijn.

Bij intraperitoneale injectie bij muizen bleken, bij geringe dosis, de FRIEDLÄNDERstammen veel virulenter, bij massale dosis valt dit verschil weg, al sterven de scleroom-muizen in het algemeen wat later.

In de tweede plaats hebben wij, naar aanleiding van de proeven van KRAUS, talrijke konijnen, caviae en witte muizen met onze Indische scleroom-stammen subcutaan ingespoten of percutaan ingewreven (na laedeering) aan rughuid, neushuid en neusslijmvlies, teneinde de optredende veranderingen histologisch te kunnen vervolgen. Bij konijnen en caviae hebben wij nooit *typische veranderingen* kunnen waarnemen. Bij onze muizen ontstond herhaaldelijk knobbel- en abscesvorming, die wij dan hebben gemicroscopiseerd.

I. Bij vier witte muizen werd subcutaan in de rughuid 0,1 c.M³. eener dunne emulsie van scleroom-bacteriën van den stam rhscl. KISARAN ingespoten. Na 10 dagen vertoonden drie muizen knobbeltjes op de injectieplaats, welke werden geexstirpeerd. Microscopisch bleken zij te bestaan uit micro-abscesjes, omgeven door granulatieweefsel. De etter hieruit bevatte veel polymorphkernige leucocyten en kapselbacteriën, het granulatie-weefsel eveneens en daarnaast mestcellen en enkele plasmacellen. Verder zag men in de weefselspleten vrij wat groote macrophagen met goed behouden, vaak min of meer boonvormige, kern en een schuimig protoplasma, waardoor zij eenigszins aan de z.g. cellen van MIKULICZ herinneren. Ook zag men hier en daar schuim-structuren van onduidelijk karakter. Dit weefsel is dus zeker geen typisch scleroom-weefsel, maar heeft wel enkele eigenaardigheden, die er aan doen denken.

II. Bij vier witte muizen werd subcutaan, aan den rug, ingespoten 0,5 c.M³. van een bacterie-emulsie van den stam rhscl. KISARAN, bij twee gemengd met wat steriele infusoriënaarde. Drie

muizen kregen knobbeltjes, waarvan één pas na 4 weken. De knobbeltjes werden geëxtirpeerd en histologisch onderzocht. Het beeld bleek hetzelfde te zijn, als hierboven beschreven. Met het ontstoken weefsel van het laatst gedoode dier, werd weer een muis geinfecteerd. Deze muis vertoonde na tien dagen knobbeltjes met hetzelfde histologische beeld.

III. Bij drie witte muizen werden zeer kleine hoeveelheden emulsie van scleroombacteriën van de stam rhscl. KISARAN subcutaan ingespoten. De muisjes bleven gezond en vertoonden geen infiltraat op de plaats van de injectie.

IV. Bij drie witte muizen werd de gescarificeerde rughuid met een dichte emulsie van scleroombacteriën van den stam rhscl. KISARAN ingewreven. Er werden geen bijzonderheden opgemerkt.

V. Bij drie witte muizen werd subcutaan aan den rug ingespoten 0,2 c.M³. van een matig dichte emulsie van scleroombacteriën van den stam rhscl. TANDJ. Br. Er ontstonden weer knobbeltjes en chronische abscesjes, die hetzelfde beeld vertoonden als hierboven.

VI. Bij twee witte muizen werd de gescarificeerde neushuid en het neusslijmvlies ingewreven met een dichte emulsie van scleroombacteriën van den stam rhscl. TANDJ. Br. Er ontstond een acute ontsteking, die terug ging, waarna bij één der muizen een chronische zweer achterbleef, waarin de kapselbacteriën aan te toonen bleven, maar die overigens niets typisch bezat.

Het is ons dus niet gelukt, evenmin als bij de vroegere proeven van SNIJDERS met het materiaal van het geval KISARAN (zie hoofdstuk II), positieve uitkomsten te verkrijgen. Wel krijgt men den indruk, dat althans een deel der histologische veranderingen met de aanwezigheid der bacteriën van VON FRISCH samenhangen. De resultaten van SERCER (1928) sterken ons in deze meening.

In aansluiting aan de opmerkingen, aan het eind van het derde hoofdstuk gemaakt, zou het aanbeveling verdienen, deze proeven te herhalen bij dieren, die in een toestand van avitaminosis verkeeren (in het bijzonder „A" maar ook „B" („G")). Ook zou het, naar aanleiding van de opmerking van SERCER, de moeite waard zijn, de dieren, door herhaald infecteeren met kleine doses, te trachten te sensibiliseeren (dus proef III en IV telkens herhalen).

HOOFDSTUK VI.

Conclusiën en slotbeschouwing.

Overzien wij thans het voorgaande, dan meenen wij het volgende te mogen besluiten:

1°. Het scleroom is een aandoening, die klinisch en pathologisch het karakter heeft van een specifieke, chronische ontsteking, gelocaliseerd in en om den wand van de ademhalingswegen en hun zij-kanalen (hoofdstuk I en IV).

2°. Klinisch en epidemiologisch doet het scleroom zich voor als een chronische infectieziekte, wier ontstaan echter blijkbaar aan bijzondere omstandigheden gebonden is, die wij nog maar zeer ten deele kennen, maar waarbij het contact zeker een voorname rol speelt (hoofdstuk I, III).

3°. Bij het scleroom komen, over de geheele wereld, in het weefsel standvastig, en voor zoover wij kunnen nagaan uitsluitend, bacteriën voor van een zeer bepaald type, dat door het karakteristieke geheel van morphologische, cultureele en serologische (antigene) eigenschappen, met zekerheid van zijn verwanten is af te grenzen. Deze bacteriën zijn, buiten de afwijking, ook in het wandslijm der aangetaste ademshalingswegen aanwezig (hoofdstuk II en V).

4°. Deze bacteriën komen in de afwijking overal daar in grooten getale voor, waar men op anatomische gronden moet aannemen, dat het ontstekingsproces nog actief is. Waar verlikteekening ontstaat, verdwijnen zij; in perifere, jongere deelen zijn zij zeer rijkelijk aanwezig (hoofdstuk I en IV).

5°. Het is nog niet gelukt met deze bacteriën experimenteel scleroom te weeg te brengen, of ook maar afwijkingen, die er klinisch op gelijken. Wel echter zijn patholoog-anatomische veranderingen hierbij gezien, die in sommige opzichten aan het scleroom herinneren (hoofdstuk II en V).

6°. Er zijn dus zeer goede gronden om aan te nemen, dat de bacteriën van VON FRISCH in de aetiologie der scleromateuse afwijkingen de belangrijkste rol spelen.

7°. Er zijn nog verderen argumenten, van algemeenen aard, aan te voeren voor de aetiologische beteekenis der scleroom bacteriën.

a. Bij een in velerlei opzichten verwante aandoening: het granuloma venereum, komen eveneens kapselbacteriën in overeenkomstige verhoudingen voor. Wel is waar is daar het experimenteel te voorschijn roepen der afwijking met de bacteriën evenmin gelukt, maar de contactbesmettelijkheid is daar steeds zeer duidelijk (hoofdstuk II en IV).

b. Temidden van de groep van de kapselbacteriën der ademhalingswegen, vertegenwoordigt het bacterium rhinoscleromatis een overeenkomstig type van parasitische vereenzijdiging, als de Eberthellae typhi en dysenteriae in de groep der coli-achtige darmbacteriën (hoofdstuk II enV).

8°. Het aannemen van een ander, primair ziekteverwekkend agens, waarbij men dus het bacterium van VON FRISCH als een constante, secundaire (noso-)parasiet moet beschouwen, ligt minder voor de hand en verplaatst en vergroot de moeilijkheden.

9°. De verbreiding van het scleroom, buiten den van ouds bekende haard in Oost-Europa, is ons veel grooter gebleken dan men in het algemeen aanneemt. Er komen daarnaast tal van „haarden" voor, in het bijzonder ook in de subtropen en tropen (Centraal- en Zuid-Amerika, Egypte, Noord-Afrika, Bengalen en ook op Sumatra). Verder krijgt men sterk den indruk, dat het scleroom zich in de laatste decenniën belangrijk heeft uitgebreid (hoofdstuk III en IV).

10°. De studie van het scleroom is dus, behalve theoretisch belangwekkend, ook practisch van beteekenis. Naast nauwkeurig onderzoek naar het voorkomen en de veelvuldigheid der ziekte en naar de bron der besmetting, is vooral ook de bestudeering der omstandigheden, die het aanslaan der infectie (in het bijzonder de vatbaarheid) beheerschen, aangewezen (hoofdstuk III en IV).

LITERATUUR.

Abel (1893). Bakteriologische Studien über Ozaena. C. f. Bakt. dl. 13. pg. 161.

— (1896). Die Aetiologie der Ozaena. Ztschr. f. Hyg. dl. 21. pg. 89 (oudere literatuur).

Abel en *Hallwachs* (1913). Die Kapselbacillen. Kolle en v. Wassermann Handb. d. Path. Mikroörg. 2de druk. dl. 6. pg. 515.

Abel (1928). Die Kapselbacillen. Kolle en v. Wassermann. Handb. d. Path. Mikroörg. 3de druk. dl. 6. pg. 243.

Abramowicz en *Biernacki* (1928). Diagnostic du rhinosclérome par l'intradermoréaction. C. R. Soc. Biol. dl. 99. pg. 1160.

Alagna (1911). Die Plasmazellen bei Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. Virch. Arch. dl. 204. pg. 136.

— (1920). Beitrag zur Aetiologie und feineren Struktur des Rhinoskleroms. C. f. Bakt. dl. 85. pg. 38.

Alderson (1914). A case of rhinoscleroma. J. cut. dis. dl. 32. pg. 308.

Allen (1900). Two cases of rhinoscleroma. J. cut. dis. dl. 18. pg. 379.

Alvarez (1886). Recherches sur l'anatomie pathologique du rhinosclérome. Arch. de phys. norm. et path. dl. 7. pg. 196.

— (1887). Sur un nouveau microbe, déterminant la fermentation indigotique et la production de l'indigo-bleu. C. R. Soc. Biol. dl. 105. pg. 286. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 3 pg. 260.

Aréa Leao, de (1924). Réactions sérologiques dans le rhinosclérome. C. R. Soc. Biol. dl. 90. pg 693.

Argaud en *Laval* (1925). Sur un cas de rhinosclérome pharyngien. Arch. intern. de laryng. dl. 31. pg. 1164.

Avery, Heidelberger en *Goebel* (1925). Immunological behaviour of the „E"strain of Friedländerbacillus, and its soluble specific substance. Proc. soc. exp. biol. dl. 23. pg. 2.

— (1925). The soluble specific substance of Friedländerbacillus (I en II). (Chem. and immunol. relationships of pneumococcus type II and of a strain of Friedländerbacillus). J. Exp. Med. dl. 42. pg. 701 en 709.

Babes (1884). Das Rhinosklerom. Ziemssen. Handbuch der spezielle Path. u. Ther. (Hautkrankheiten).

Babes (1887). Antwort auf Herrn Dittrich's Entgegnung, dessen Artikel über Rhinosklerom betreffend. C. f. Bakt. dl. 21. pg. 617.

— (1889). Einige erläuternde Bemerkungen zu bakteriologischen Mitteilungen. C. f. Bakt. dl. 6. pg. 11.

— (1895). Beobachtungen über die Kapselbildung, usw., pathogener Bakterien. Ztschr. f. Hyg. dl. 20. pg. 419.

Babes en *Vasiliu* (1911). Observations sur le rhinosclérome. C. R. Soc. Biol. dl. 70. pg. 281.

Babes (1913) Das Rhinosklerom. Kolle en v. Wassermann. Handb. der Path. Mikroörg. 2de druk. dl. 5. pg. 1237.

Baerthlein (1918). Ueber bakterielle Variabilität insbesondere sogenannte Bakterienmutationen. C. f. Bakt. dl. 81 pg. 418.

Ballin (1907). A case of rhinoscleroma treated with the X-ray. New-York. Med. J. dl. 85. pg. 490.

Ballner en *Reibmayr* (1907—'08). Ueber die Verwertung der Komplementablenkungsmethode für die Differenzierung von Mikroörganismen. (Kapselbacillen). M. Med. Wschr. 1907. dl. 54. pg. 601. Arch. f. Hyg. 1908. dl. 64. pg. 113.

Bandler (1891). Ueber die Beziehungen der Choriditis voc. infer. hypertr. (Gerhardt) zu dem Rhinosklerom. Prager Ztschr. f. Heilk. dl. 12. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 7. pg. 263.

Barduzzi (1884). Rhinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. e. d. pelle. Jan.-Febr. 1885.

Barley (1919). Serologic reactions in a case of rhinoscleroma. J. cut. dis. dl. 37. pg. 447.

Barraud (1923). Considérations sur le rhinosclérome. Arch. intern. de laryng. dl. 29. pg. 839.

Baumgarten (1892). Demonstration eines Falles von Rhinosklerom. Pester Med.-Chir. Presse. nr. 46. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 8. pg. 259.

— (1904). Ein Beitrag zur Pathogenität des Bac. Friedländer und zur Histogenese der Mikuliczschen Zellen. W. Klin. Wschr. pg. 966.

Baurowicz (1896). Verengung der Bronchien in Folge des Skleroms. Arch. f. Laryng. dl. 4. pg. 99.

— (1900). Das Sklerom auf Grund der Beobachtung von 100 Fällen. Arch. f. Laryng. dl. 10. pg. 363.

— (1909). Zur Verhütung der Verbreitung des Skleroms. Przeglad. Lek. nr. 64. Ref. C. f. Bakt. dl. 49. 1911. pg. 110.

Beham (1912). Die agglutinatorischen Eigenschaften der Kapselbacillen und die Anwendung der Serumagglutination bei den Trägern von Kapselbacillen. C. f. Bakt. dl. 66. pg. 110.

Behm (1924). Über Frühdiagnose und Röntgenbestralung des Rhinoskleroms. Ztsch. f. H. N. und Ohrenkr. h. dl. 8. pg. 130.

Bender (1887). Das Rhinosklerom (Doutrelepont). C. f. Bakt. dl. 1. pg. 563.

Beriarelli (1906). Die Kapselbacillen, insbesondere ihre Systematik und die durch sie bedingten immunitären Reactionen. C. f. Bakt. dl. 37. pg. 338 (autoref.).

Besnoit (1903). Rev. Véterinaire. pg. 397.

Bergey (1925). Manual of Determinative Bacteriology. 2de druk. Baltimor.

Besnier (1891). Un cas de rhinosclérome. Gazette des hôpitaux. nr. 70. Juni. 16. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 7. pg. 263.

Bilancioni (1926). Innesti sperimentali di rinoscleroma. Pathologica. dl. 18. pg. 57. Ref. C. f. Haut und Geschl. kr. h. dl. 21. pg. 332.

Billroth (1879). Krankenvorstellungen. W. Med. Presse. nr. 44.

Blake (1916). Arch. intern. med. dl. 21. pg. 779.

Blohmke (1923). Rhinosklerom der Nase, des Rachens u. des Kehlkopfes. D. Med. Wschr. dl. 49. pg. 267.

Blumenthal, Auler en *Meyer* (1924). Ueber das Vorkommen neoplastischer Bakterien in menschlichen Krebsgeschwulsten. Klin. W. schr. dl. 3 pg. 1114.

Bohac (1910). Zur Röntgentherapie des Skleroms. M. Med. Wschr. pg. 2236.

Bobrowsky (1928). Fall von Rhinosklerom in der Tatarische Republik. Vestn. rino i priatr dl. 3. pg. 50 en 122. Ref. C. f. Haut und Geschl. kr.h. dl. 29. pg. 340.

Bojen (1888). Ein Fall von Rhinosklerom. Med. Obozr. nr. 20. Ref. C. f. Bakt. dl. 5. 1889. pg. 549.

Boserup en *Nijfeldt* (1922). Rhino-pharyngo-Sklerom. Hospitalstidende dl. 65. pg. 769. Ref. J. Am. Med. Ass. dl. 80. 1923. pg. 219.

Bourgeois (1927). Un cas de rhinosclérome. Arch. intern. de laryng. dl. 33. pg. 615.

Bradford (1928). Mucosus organism from suppurative lesions of rat on diet deficient in vitamin A. J. inf. dis. dl. 43. pg. 407.

Brault (1908—'09). Un cas de rhinosclérome observé à Alger. Prov. médic. Januari 23. Bull. soc. de chir. de Paris. 3 Dec. 1908, 9 Juni 1909. en Soc. path. exot. dl. 2. pg. 66.

Brault en *Masselot* (1910). Quelques remarques sur le bacille du rhinosclérome. Arch. d. méd. exp. dl. 22. pg. 545.

Breda (1893). Rapporti fra i. bacilli e le degener. ialine del rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. e.d. pelle fasc. III. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 9 pg. 262.

Brunner en *Jakubowski* (1915). Ueber die Behandlung des Skleroms der oberen Luftwege mittels der Autovaccine. Arch. f. Laryng. dl. 29. pg. 282.

Bruzzi (1923). Le traitement du rhinosclérome par l'huile de Chaulmoogra. (Ref. over Granger. J. de méd. et de chir. de l'Afrique du Nord, Mai 1922). J. des praticiens. dl. 37. pg. 93. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 3. pg. 83.

Castellani en *Chalmers* (1919). A case of rhinoscleroma in an Indian Coolie. Tropical medicine. 2de druk. pg. 2277.

— (1920). Sur la classification de certains groupes de bacilles aérobies de l'intestin humain. Ann. Inst. Pasteur. dl. 43. pg. 600.

Castellani (1925). Tropical rhinoscleroma. J. trop. med. dl. 28. pg. 5.

Castex (1894). Sur deux cas de rhinosclérome. Ann. des mal. de l'oreille. dl. 20. pg. 616.

Catti (1878). Zur casuistik und Therapie der Chorditis vocalis inferior hypertrofica. W. Med. Zeit. nr. 30.

Chavarria en *Nauck* (1929). Zur Rhinoskleromverbreitung in Mittelamerika. Arch. f. Schiffs und Tropenhyg. dl 33. pg. 12.

Chiappa (1882). Sul valore diagnostico dei cosi detti globi ialini del rinoscleroma. Gion. ital. d. mal. ven. e.d. pelle.

Chiari (1881). Ueber Kehlkopfstenosen und deren Therapie. Monatsschr. f. Ohrenh.k.

— (1882). Stenose des Kehlkopfes und der Luftröhre bei Rhinosklerom. W. Med. Jahrbücher.

Chiari en *Riehl* (1885). Das Rhinosklerom der Schleimhaut. Ztschr. f. Heilk. dl. 6. pg. 305.

Christianow (1927). Skleromfälle im Kubangebiete. Vestn. rino-laringo-otiatrii pg. 583 en 672. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 27. pg. 77.

Chrostowski en *Jakowski* (1890). Die Resultate der bacteriologische Untersuchungen in einer Endemie in Warschau. Ref. C. f. Bakt. dl. 8. pg. 239.

Cisler (1924). Über die Verhütung des Skleroms. Cas. lek. ces. dl. 63. pg. 817 en 848. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 17. pg. 194.

— (1924). Le sclérome infectieux en Tchécoslovaquie. Off. intern. d'hyg. publ. dl. 16. pg 60.

Clairmont (1900). Zur pathogenen Bedeutung des Friedländerschen Pneumonie bacillus. W. Klin. W.schr. 1899. pg. 1068. Ref. C. f. Bakt. dl. 27. pg. 273.

— (1902). Differentialdiagnostische Untersuchungen über Kapselbakterien. Ztschr. f. Hyg. dl. 39. pg. 1 (oudere literatuur).

Cohen Tervaert (1893). 1ste Vergadering der Ned. keel-, neus- en oorheelkundige vereeniging. Utrecht. 2 Juli. Ned. T.schr. v. Gen. dl. 29. II. pg. 214.

Cole Maddon. Byam and Archibald: Medicine in the Tropics. dl. 3. pg. 2518.

Colombini (1892). Sulla cura del rinoscleroma. Riforma medica. pg. 204. Ref. Ann. de derm. et de syph. 1893. pg. 85.

Cornil (1883). Le rhinosclérome. Progrès medic. dl. 11. pg. 587 Ref. Ann. de derm. et de syph. 1885. pg. 99.

Cornil en *Alvarez* (1885). Mémoire pour servir à l'histoire du rhinosclérome. Arch. de phys. norm. et path. dl. 6. pg. 11.

— (1885). Communication sur les microörganismes du rhinosclérome. Bull. de l'Acad. de méd. nr. 13. 31. Mrt. en Ann. de derm. et de syph. dl. 6. pg. 203.

Costiniu Jeune (1927). Un cas de rhinosclérome. Arch. intern. de laryng. dl. 33. pg. 346.

Coulter (1917). The biological identity of the Friedländerbacillus. J. exp. med. dl. 26. pg. 763.

Cunningham (1890). Indian Med. Gazette. dl. 24. pg. 119.

Czermak (1863). Der Kehlkopfspiegel und seine Verwertung für Phys. und Med. 2e druk. pg. 87. Leipzig.

Daumézon (1915). La pomme de terre substratum et agent de dissémination du pneumobacille de Friedländer, dans la nature et particulièrement dans les eaux. C. R. de Science. dl. 16. pg. 285.

Defalle (1902). Le role de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. Ann. Inst. Pasteur. dl. 16. pg. 595.

De Kester en *Martin* (1921). Un cas de rhinosclérome au Maroc. Ann. de derm. et de syph. dl. 2. pg. 401.

Della Vedova (1926). Tuberculosi nasale e rinoscleroma. Gaz. d. osp. e.d. clin. dl. 47. pg. 942. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 10. 1927. pg. 678.

Denys en *Martin* (1893). Sur les rapports du pneumobacille de Friedländer, du ferment lactique et de quelques autres organismes avec le bacillus lactis aerogenes et le bacillus typhosus. La Cellule dl. 9. pg. 261. Ref. C. f. Bakt. dl. 16. 1894. pg. 127.

Dittrich (1887). Ueber das Rhinosklerom. Prager Ztschr. f. Heilk. dl. 8. pg. 251. Ref. (Babes) C. f. Bakt. dl. 2. pg. 88.

— (1887). Entgegnung auf die kritischen Bemerkungen des Herrn Babes, betreffend die in der Zeitschrift für Heilkunde (Bd. VIII. 1887) enthaltene Publikation „Ueber das Rhinosklerom". C. f. Bakt. dl. 2. pg. 433.

— (1888). Schlussbemerkung zu der Kritik des Herrn Babes. C. f. Bakt. dl. 3. pg. 146.

— (1889). Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. C. f. Bakt. dl. 5. pg. 145.

Dor (1900). Rhinosclérome chez l'homme et la maladie reniflement chez le porc. Lyon médical.

Doutrelepont (1887). Zur Therapie des Rhinoskleroms. D. Med. W.schr. pg. 85.

Driel, van (1926). Rhinoscleroom. Ref. Gen. Tschr. v. Ned. Ind. dl. 66. pg. 309.

Duarte (1923). Zwei Fälle von Rhinosklerom. Braz. med. dl. 2. pg. 12 en 98. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 12. pg. 470.

Ducrey (1892). Quattro casi di rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. e.d. pelle Ref. Ann. de derm. et de syph. dl. 3. pg. 308.

— (1898). Sopra alcuni capsulati tratti delle vie nasofaringee dell nomo, comparativamente studiati col microrganismo del rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. ed. pelle. pg. 297. Ref. Ann. de derm. et de syph. 1899. dl. 10. pg. 194.

Edwards (1928). Relationship of encapsulated bacilli found in metritis in mares to encapsulated bacilli from human sources. J. Bact. dl. 15. pg. 245.

— (1929). Relationships of the encapsulated bacilli with spec. reference to bact. aerogenes. J. Bact. dl. 17. pg 339.

Ecken, von (1926). Rhinosklerom. Intern. C. f. Ohrenh.k. dl. 26. pg. 114.

Eisenberg (1914). Untersuchungen über die Variabilität der Bakterien. C. f. Bakt. dl. 73. pg. 471.

Eisler, von en *Porges* (1906). Ueber die Differenzierung der Kapselbacillen mit Hilfe agglutinierender und präcipitierender Immunsera. C. f. Bakt. dl. 42. pg. 660.

Eisner en *Katzschmann* (1924). Ueber ein seltenen Fall von Sklerom. Ztschr. f. Laryng. dl. 12. pg. 444.

Elbert, Feldmann en *Gerkes* (1925). Zur Serodiagnose des Skleroms. C. f. Bakt. dl. 96. pg. 410.

— (1927). Die epidemiologische und klinische Bedeutung der Komplementbindungsreaktion bei Rhinosklerom. C. f. Bakt. dl. 101. pg. 384.

Elbert en *Gerkes* (1928). Ueber die Wirkung der Galle auf sklerombacillen. C. f. Bakt. dl. 109. pg. 310.

Elbert (1929). Untersuchungen über die Agglutinabilität des Frisch-Bacillus und die Agglutination bei Rhinosklerom. C. f. Bakt. dl. 110. pg. 190.

Elbert en *Gerkes* (1929). Ueber den Receptorenapparat der Kapselbacterien. C. f. Bakt. dl. 112. pg. 116.

Elbert (1929). Ueber die biochemischen Eigenschaften des Bac. Frisch, usw. C. f. Bakt. dl. 112. pg. 178.

Elbert (1929). Ueber die Agar-Mikroskopie von Kapselbakterien. C. f. Bakt. dl. 113. pg. 209.

Eppinger. Klebs' Handbuch der Path. Anat. dl. 2. pg. 284.

Erben (1906). Ueber aktive Immunität gegen Rhinosklerom- und Pneumobacillen. C. f. Bakt. dl. 41. pg. 370.

Escherich (1886). Die Darmbakterien des Säuglings. pg. 572. Stuttgart.

Ewetzky (1895). Sklerom der Conjunctiva. Wratsch nr. 32. pg. 33. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 13. 1897. pg. 638.

Fasching (1891). Ueber einen neuen Kapselbacillus. Sitz. ber. d. K. Akad. d. Wiss. in Wien, dl. 100. Abt. III. pg. 295. Ref. C. f. Bakt. dl. 12. 1892. pg. 304.

Fein (1912). Rhinosklerom in Ostenreich-Ungarn. W. Klin. W.schr. pg. 326.

Feldmann (1928).Zur Epidemiologie des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 62. pg. 131.

Fetissov (1927). Das Rhinosklerom in Siberien. Sibirsky arch. teoret. i klin. med. dl. 2. pg. 524. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 26. pg. 406.

Figi en *Thompson* (1928). Rhinoscleroma. Sect. of laryng. otology and rhinology. 79th Ann. session Am. Med. Ass. Minneapolis. Juni 14. J. Am. Med. Ass. dl. 91. pg. 637.

Finder (1909). Zwei Fälle von Rhinosklerom. B. Klin. W.schr. pg. 1235 en 1671.

— (1919). C. f. Haut und Geschl. Kr. h. dl. 5.

Fittig (1903). Ueber einen met Röntgenstrahlen behandelten Fall von Rhinosklerom. Beitr. z. klin. Chir. dl. 39. pg. 155.

Fitzgerald (1913). Agglutination of eucapsulated bacteria. Proc. soc. exp. biol. dl. 10. pg. 52.

— (1914). A biometrical study of the mucosus capsulatus group. J. inf. dis. dl. 15. pg. 268.

Florence (1909). Rhinoscleroma com contaminaçao do olho. Ann. do VI Congr. brasil. de med. e cir. S. Paulo. Ref. C. f. Bakt. dl. 48. 1910. pg. 326.

Fontana (1922). Sulla colorasione dei microörganismi nei tessuti mediante i metodi di impregnasione argentica. Pathologica. dl. 14. pg. 473. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr. dl. 7. pg. 13.

Forbes (1923). Rhinoscleroma. Laryngoscope. dl. 33. pg. 239.

Forni (1922). Contributo allo studio delle scleroma del laringe e delle trachea. Arch. ital. d. chir. dl. 6. pg. 1. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 2. 1923. pg. 454.

Fraulini en *Giannasi* (1925). Considerationi su un caso di rinofaringoscleroma in donna luetica. Boll. d. mal. d. orecchio, d. gola. e.d. naso. dl. 43. pg. 137. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 8. 1926. pg. 735.

Frankenberger (1900). Zur Kasiustik der Trachealstenosen. W. Klin. Rundschau.

Freeman (1900). A case of rhinoscleroma, occuring in a Russian in the U. S. Ann. otol. rhin. and laryng. dl. 9. pg. 141.

Freudenthal (1896). Rhinoscleroma. New York. med. J. dl. 63. pg. 133.

Freund (1905). Zur Radiotherapie des Rhinoskleroms. W. Klin. W.schr. pg. 905.

Frey (1927). Rhinosklerom. Schweiz. med. W.schr. dl. 57. pg. 140.

Fricke (1896). Ueber den sogenannten Bacillus mucosus capsulatus. Ztschr. f. Hyg. dl. 23. pg. 380 (oudere litteratuur).

Friedemann, Bendix, Hassel en *Magnus* (1915). Die Pflanzenkrebserreger (B. tumefaciens) als Erreger menschlicher Krankheiten. Ztschr. f. Hyg. dl. 80. pg. 114.

Friedländer (1882—'83). Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. Virch. Arch. f. Path. Anat. dl. 32. 1882. pg. 319 en Fortschritte d. Med. I—III. 1883.

Friedrich (1914). Die epidemiologische Bedeutung des Skleroms der oberen Luftwege für Deutschland. D. med. W.schr. pg. 75.

Frisch, von (1882). Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. W. med. W.schr. pg. 969. Ref. Ann. de derm. et de syph. pg. 590.

Fürst (1910). Untersuchungen über Kapsel- und Hüllenbildung bei den sag. Kapselbakteriën. C. f. Bakt. dl. 56. pg. 97.

Gallenga (1899). Ueber die chronische Dacryocystitis beim Rhinosklerom. C. f. prakt. Augenh.k. dl. 23. pg. 280.

Galli-Valerio (1906). Sur une bactérie isolée dans un cas de rhinosclérome. C. f. Bakt. dl. 41. pg. 645.

— (1909). C. R. de la séance de la soc. de Vaud, science nat. Nov. 17.

— (1910). La fixation du complément dans le rhinosclérome. C. f. Bakt. dl. 53. pg. 477.

— (1911). L'état actuel de nos connaissances sur l'étiologie du rhinosclérome. C. f. Bakt. dl. 57. pg. 481.

Ganghofner (1878—'81). Zur Lehre von Kehlkopfstenosen. Prager. med. W.schr. 1878. nr. 45. Prager. Ztschr. f. Heilk. dl. 1. 1881. pg. 368 en 566.

Geber (1872). Ueber das Wesen des Rhinosklerom. Arch. f. Derm. und Syph. dl. 4. pg. 493.

Gerber (1900). Ueber das Sklerom, insbesondere in Ostpreussen. Arch. f. Laryng. dl. 10. pg. 347.

— (1903). Ueber einen Skleromherd in Ostpreussen. B. Klin. W.schr. pg. 251.

— (1903). Das Sklerom in den russisch. und deutschen Grenzgebieten, usw. Samml. klin. Vorträge. Volkmann. Nr. 392. serie 14.

— (1910). Die Zunahme des Skleroms in Ostpreussen. M. med. W.schr. pg. 1833.

— (1912). Sclérome et grossesse. Arch. intern. de laryng. dl. 34. pg. 339.

— (1918). Kehlkopf und Luftröhe einer Ostpreussischen Sklerompatientin, nebst Bemerkungen über die Krankheit. D. med. W.schr. pg. 927.

— (1920). Ueber das Schicksal der ostpreussischen Sklerompatienten nebst einem Sectionsbefund. Arch. f. Laryng. dl. 32. pg. 193.

Gerhardt (1873). D. Arch. f. klin. Med. dl. 11.

Glas (1903). Ueber Thiosinamineversuche bei Rhinosklerom. W. klin. W.schr. pg. 310.

Goldzieher en *Neuber* (1909). Untersuchungen über das Rhinosklerom. C. f. Bakt. dl. 51. pg. 121.

Gasiorowski (1928). Gegenwärtige Anschauungen über die Atiologie und Epidemiologie des Skleroms. Seuchenbekämpfung. dl. 6. pg. 15.

Gasiorowski en *Meisel* (1929). Sur la biologie des bacilles muqueux encapsulés. C. R. Soc. Biol. dl. 100. pg. 298.

Goodmann (1922). Rhinoscleroma. New-York med. J. dl. 116. pg. 391. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 9. pg. 43.

Grand en *Reid* (1898). A case of rhinoscleroma. J. of laryng.

Granger (1922). J. de med. et de chir. de l'Afrique du Nord. Mei.

Grenier (1901). Le rhinosclérome en France. Lyon.

Grimbert (1895—'96). Recherches sur le pneumobacille de Friedländer.

Gottstein (1902). Ueber Rhinosklerombehandlung. Schlesisch. laryng. Gesellschaft.

Guignard (1892). Du rhinosclérome. Thèse de Paris.

Güntzer (1909). Scleroma of the upper respiratory tract. Med. Record. dl. 76. pg. 129. Ref. C. f. Bakt. dl. 46. 1910. pg. 711.

Hamilton (1898). Ueber einen aus China stämmenden Kapselbacillus. C. f. Bakt. Abt. II. dl. 4. pg. 230.

Hamm (1907). Beobachtungen über Bakterienkapseln auf Grund der Weidenreichschen Fixationsmethode. C. f. Bakt. dl. 43. pg. 287.

Hamza (1925). Die Bekämpfung des Skleroms. Cas. lek. ces pg. 234. Ref. C. f. Bakt. dl. 79. pg. 565.

Harris (1923). Rhinoscleroma of the nose. Laryngscope. dl. 33. pg. 239.

Hasslauer (1906). Die Mikroörganismen der gesunden und kranken Nasenhöhle und Nasennebenhöhle. Ref. C. f. Bakt. dl. 37. pg. 1 en 97. (veel literatuur).

Hebra (1870). Ueber ein eigentümliches Neugebilde an der Nase: Rhinosklerom. (nebst histol. Befunde von M. Kaposi). W. Med. W.schr. dl. 20. pg.1.
Hebra-Kaposi (1899). Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 5de druk. pg. 797.
Heermann (1898). Zwei Fälle von Sklerom in Deutschland. D. Med. W.schr. pg. 350.
Heim (1901). Zur Milzbrandinfection. Arch. f. Hyg. dl. 40. pg. 55.
— (1904). Das Muzin der Milzbrandbazillen. M. Med. W.schr. dl. 51. pg. 426.
— (1928). Die Unterscheidung der Paratyphus-B-Bakterien, usw. C. f. Bakt. dl. 108. pg. 223.
Heindl (1927). Vorläufige Mitteilungen über Malariabehandlung des Rhinoskleroms. Monatsschr. f. Ohrenh. k. dl. 61. pg. 654.
Hellmann (1922). Rhinosclerom, Krankenvorstellung. W. derm. Ges. Sitzg. 9. Febr. C. f. Haut. u. Geschl.kr.h. dl. 4. pg. 488.
Henkes (1901). Over Rhinoscleroom als aandoening van het slijmvlies van den tractus respiratorius. Ned. T.schr. v. Gen. dl. I. pg. 160.
Heuss (1894). Sitzungsber. der ärztlichen Ges. Zurich.
Hinsberg (1923—'24). Ueber Rhinosklerom. D. Med. W.schr. 1923. pg. 1481. Klin. Wochenschr. dl. 3. 1924. pg. 90.
Hölscher (1911). Heilung eines Falles von Rhinosklerom durch Salversan. Arch. f. Laryng. dl. 25. pg. 526.
Honl (1896). Lubarsch u. Ostertag: Allgem. Pathol. usw. dl. 1. pg. 677.
Howard (1899). The importance of the bac. mucosus capsulatus (B. of Friedländer) as the cause of acute and chronic infections. J. of exp. med. dl. 4. pg. 149. Ref. C. f. Bakt. dl. 26. pg. 299.
Huber (1901). Zur Pathologie des Rhinoskleroms. Arch. f. Derm. und Syph. dl. 58. pg. 170.
Hybasek (1927). Kombination von Rhinosklerom mit Tuberculose. Cas.lek. ces. pg. 879. Ref. C. f. Bakt. dl. 90. 1928. pg. 8.

Ibrach (1903). Rhinosklerom post-trauma. W. Med. W.schr. pg. 608.
Irsai (1910). Ueber die Verbreitung des Skleroms in Ungarn. Semon's Intern. C. f. Laryng. dl. 26. pg. 428.
Ibrahim Haidor (1910). Fall von Rhinosklerom bei einem Manne von 100 Jahre. Intern. C. f. Ohrenh.k. dl. 8. pg. 133.

Jackson (1893). A case of rhinoscleroma. J. cut. dis. pg. 382. Ref. Ann. de derm. et de syph. 1894. pg. 392.
Jacquet (1892). Sur un cas de rhinosclérome. Ann. de derm. et de syph. pg. 208.
Jaja (1891). Aicune ricerche batt. su di un caso di rinoscleroma. Giorn ital. d. mal. ven. e.d. pelle. nr. 1. Ref. C. f. Bakt. dl. 11. 1892. pg. 214.
Jakowski en *Matlakowski* (1887). Ueber Rhinosklerom Hebrae. Gaz. lek. pg. 787. Ref. C. f. Bakti. dl. 3 (1888). pg. 375. dl. 5 (1889). pg. 225.
Jameison (1927). „A case for diagnosis". Arch. of derm. and syph. dl. 15. pg. 607. Ref. C. f. Haut und Geschl. kr.h. dl. 25. pg. 120.
Jelin en *Kalina* (1927). Zwei Fälle von Rhinosklerom nach dem Verfahren der Lokalvaccination behandelt. Monatsschr. f. Ohrenh. k. dl. 61. pg. 1060.
Jindra (1924). Beitrag zur Chemotherapie des Rhinoskleroms. Cas. lek. ces dl. 63. pg. 558 en 598. Ref. C. f. Bakt. dl. 79. 1925. pg. 565.
— (1927). Le bismuth colloidal dans le traitement du sclérome Arch. intern. de laryng dl. 33. pg. 77.
Juffinger (1891). Primäres Sklerom des Larynx. W. klin. W.schr. pg. 760.
— (1892). Die Sklerose der Schleimhaut der Nase, des Rachens und der Luftröhre. Weenen. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 8. pg. 260.
— (1904). Mracek: Handbuch d. Hautkrankh. dl. 3. pg. 597.

Julianelle (1926). A biological classification of encapsulatus pneumoniae. J. exp. med. dl. 44. pg. 113.

Julianelle (1926). Immunological relationships of encapsulated and capsule-free strains of encapsulatus pneumoniae. J. exp. med. dl. 44. pg. 683.

— (1926). Immunological relationships of cell-constituents of encapsulatus pneumoniae. J. exp. med. dl. 44. pg. 735.

— (1928). Bacterial variation in cultures of Friedländer's bacillus. J. exp. med. dl. 47 pag. 889.

Jurasz (1912). Ueber das Skleroms. W. Klin. W.schr. pg. 1209.

Jürgens (1912). Zur Skleromfrage in Russland. W. klin. W.schr. pg. 2001.

Kabelik (1923). Bakteriologische Erkennung des Rhinoskleroms. Cas. derm. dl. 4. pg. 188. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 9. pg. 44.

— (1925). Die bakterio-serologische Diagnose und Chemotherapie des Rhinoskleroms Seuchenbekämpfung. dl. 2. pg. 122 (nieuwe litteratuur).

Kalina (1927). Rhinoscleroma. Odesskii med. J. pg. 307. Ref. J. of Am. Med. Ass. dl. 90. 1928. pg. 816.

Kaposi (1876). Das Rhinosklerom. Virchow: Handb. der Spec. Path. und Ther. dl. 3II. pg. 288.

Karyseva (1926). Zur Behandlung des Skleroms. Vraceb. delo. dl. 9. pg. 1588. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 24. pg. 252.

Kayser (1894). Ueber Rhinoskıerom. Ber. der Schlesischen Ges. f. Kult. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 13. 1897. pg. 639.

Keegan (1890). For cases of rhinoscleroma. Indian med. gazette. dl. 24. pg. 10.

Kernan (1924). Case of rhinoscleroma. Laryngoscope. dl. 34. pg. 738.

Klebs (1875). Beiträge zur Kenntnis der pathogenen Schistomyceten. Arch. f. exper. Path. und Pharm. IV.

Klemperer en *Scheier* (1902). Die Identität der Ozaena- und Rhinosklerombacillen mit Friedländerschen-Bacillen. Ztschr. f. klin. Med. dl. 45. pg. 133.

Klotz (1895). Rhinoscleroma. J. cut. dis. pg. 121.

Kobler (1894). Ein Fall von Laryngosklerom. W. klin. W.schr. pg. 88.

Koenigsfeld (1925). Ein Fall von Rhinosklerom. Ztschr. f. Laryng. dl. 13. pg. 459.

Komendantow (1926). Beitrag zur Frage über das Rhinosklerom. Vestn. rino.-laryng.-otiatrii. pg. 8. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 10. 1927. pg. 807.

Konstantinowitsch (1902). Zur Frage der Entstehung der Hyalinkörper bei Rhinosklerom. Virch. Arch. dl. 167. pg. 443.

Kordatowa (1927). Ueber die Verbreitung des Skleroms in Russland. Zurn. usn. noss. i. gorl. bolesn. dl. 4. pg. 36. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 10. pg. 587.

Kornfeld (1905). Zur Kenntnis der Verbreitung des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh. k. pg. 404.

Kramar (1922). Untersuchungen über die chemische Beschaffenheit der Kapselsubstanz einiger Kapselbakterien. C. f. Bakt. dl. 87. pg. 401.

Kraus (1903). Ueber Rhinosklerom. Verh. d. Ges. deutsch. Naturf und Aerzte. Karlsbad. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 19. pg. 537.

— (1903). Zur Frage der Metastatischen Lymphdrüsenerkrankung beim Rhinosklerom. Arch. f. Derm. u. Syph. dl. 68. pg. 345.

— (1907). Uebertragungsversuche mit Rhinosklerom. W. klin. W.schr. pg. 1422.

— (1924). Weitere Tierexperimentelle Untersuchungen mit Sklerom. Arch. f. Derm. und Syph. dl. 145. pg. 230.

— (1926). Ueber ein neues menschenpathogenes Kapselbakterium. C. f. Bakt. dl. 99. pg. 497.

Krompecher (1898). Beiträge zur Lehre von der Plasmacellen. Ziegler's Beitr. zur Path Anat. dl. 24. nr. 1.

Kruse (1896). Flügge: Die Mikroörganismen. 3de druk. dl. 2. pg. 336.

Kühnemann (1911). Ueber Kapselbildung beim Typhusbacillus. C. f. Bakt. dl. 57. pg. 497.
Kulikowsky (1924). Statistik der Rhinoskleromfälle der Klinik Leningrad. C. f. H. N. und Ohrenkr. h.dl. 7. 1925. pg. 208.
Kuttner (1896). Chorditis vocalis inferior hypertrofica. Arch. f. laryng. dl. 5. pg. 275.
Landsteiner (1897). Ueber die Folgen der Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. W. kln. W.schr. pg. 443.
Lang (1883). Ueber Rhinosklerom und dessen Behandlung. W. med. W.schr. pg. 737 en 777.
Lanzi (1903). Rinoscleroma. Clin. dermosifilopatica d. Univ. di Roma. dl. 21. Ref. C. f. Bakt. dl. 34. 1904. pg. 627.
Lasagna (1922). Scleroma delle prime vie respiratoire. Boll. d. clin. dl. 39. pg. 5. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 1. pg. 465.
— (1925). Infective scleroma of the respiratory passages. J. of laryng. dl. 40. pg. 369.
— (1927). Rapports entre l'ozène et le sclérome infectieux des voies respiratoires. Arch. intern. de laryng. dl. 33. pg. 798.
Lawrynowicz (1923). Zur Differentialdiagnose der Kapselbacillen. Polsk. gaz. lek. pg. 587. Ref. C. f. d. ges. Hyg. dl. 9. 1925. pg. 405.
Leary, O' en *Montgomery* (1927). Rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 16. pg. 791. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 27. pg. 76.
Leblanc (1901). Maladie du reniflement du porc et le rhinosclérome. Soc. d. science vétérinaire de Lyon. pg. 75.
Ledl (1924). Zur Behandlung des Skleroms mit Tartarus emeticus. Cas. lek. ces. dl. 63. pg. 349. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 16. pg. 85.
— (1925). Behandlung der Larynxtuberculose mit Rhinoskleromvaccine. Cas. lek. ces. pg. 464. Ref. C. f. Bakt. dl. 81. 1926. pg. 35.
Lehm (1927). Beitrag zur Lehre vom Sklerom. Polsk. przegl. otolaryng. dl. 4. pg. 51. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 26. pg. 405.
Lehmann en *Neumann* (1927). Bakteriologische Diagnostik. 7de druk.
Lemcke (1893). Ueber chronische Blennorrhoe der oberen Luftwege (Störk), und ihre Beziehungen zum scleroma respitatorium. D. med. W.schr. pg. 617.
Levin (1926). Rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 13. pg. 566. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 21. pg. 332.
Linck (1907). Bemerkungen über das Sklerom nebst Mitteilung eines neuen Ostpreussischen Falles. Arch. f. laryng. dl. 19. pg. 115.
— (1923). Rhinoskleromatose der oberen Luftwege. Ztschr. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 6ıı. pg. 59.
Lissauer (1902). Ueber das Rhinosklerom in Deutschland. Diss. Leipzig.
Loef (1922). The value of X-ray in skindiseases. New-York. med. J. dl. 116. pg. 379. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 7. pg. 182.
Löffler (1927). Einige Bemerkungen zum Schleimwallbildungsphaenomen des B. paratyphi-B. Ztschr. f. Imm. dl. 52. pg. 124.
Loghem, v. (1921). Veranderingen van bacteriën, in verband met het individueele in den bacterie-kloon beschouwd. Ned. T.schr. v. Gen. dl. II. pg. 2981.
— (1929). De individualiteitstheorie der bacterieele veranderlijkheid. Ned. T.schr. v. Gen. dl. I. pg. 655.
Löwenberg (1894). Le microbe de l'ozène. Ann. de l'Inst. Pasteur. dl. 8. pg. 292.
Lubinski (1911). Ueber Rhinosklerom. Wratsch. nr. 4.
Lubliner (1891). Ein Fall von Rhinosklerom der Nase. B. klin. W.schr. pg. 983.
— (1914). Ueber die Anwendung von Arsenobenzol (606) in Fällen von Sklerom, usw. Arch. f. Laryng. dl. 28. pg. 417.
Lutz (1890). Zur Kasuistik des Rhinoskleroms. Monatsschr. f. prakt. Derm. dl. 11. pg. 49. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 6. pg. 208.

Mac Conkey (1905). Lactose fermenting bacteria in faeces. J. of Hyg. dl. 5. pg. 333.
Machado (1921). Rhinoslerose (A propos d'un cas de rhinosclérome). Bras. Med. dl. 2. pg. 382 en Arch. intern. de laryng. dl. 1. 1922. pg. 439.
Maiocchi (1889). L'Ateneo medico Parmense.
Mackenzie (1885). Further note on rhinoscleroma. Brit. med. J.
Mac Kee (1909). Rhinoscleroma. J. cut. dis. dl. 37. pg. 477.
Mantegazza (1901). Ricerche batt., istol. e. speriment. sul. rinoscleroma. Arch. di biol. norm. e. pat. Anno 55 fasc. III. pg. 390.
Marschalko (1900). Zur Histologie des Rhinoskleroms. Arch. f. Derm. u. Syph. dl. 53. pg. 163. dl. 54. pg. 235 (literatuur).
Massei e. Melle (1884). Contributione allo studio del rinoscleroma. Arch. ital. di. laryng. Anno III. fasc. IV. Napels. pg. 168.
Mayer (1906). Die Verbreitung des Skleroms in Steiermark. Arch. f. Laryng. dl. 18. pg. 428.
— (1906). Volumineux rhinosclérome traité avec succes par la radiothérapie. Presse médic. Nov. 17.
— (1907). Scleroma of the larynx (Amerikaansche literatuur). Am. J. med. sciences. dl. 133. pg. 751.
Martin Mayer (1929). Exotische Krankheiten. 2de druk.
Mazza (1898). Appunti sul rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. et d. pelle. pg. 271. Ref. Ann. d. derm. et de syph. dl. 10. 1899. pg. 193.
Mazzoni (1923). La cura con i ragge X e col radium del rinoscleroma. Radiol. med. dl. 10. pag. 53. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 3. pg. 527.
Meisel et *Mikulaszek* (1927). Sur les bacilles isolés dans le rhinosclérome. C. R. Soc. Biol. dl. 96. pg. 563. dl. 97. pg. 1495 en 1498.
Melle (1887). I bacilli di rinoscleroma. Resoconto della Ac. med. chir. di Napoli. 28 Aug. Ref. C. f. Bakt. dl. 4. 1888. pg. 677.
Meyer (1928). Ueber Aeskulinnährböden. C. f. Bakt. dl. 109. pg. 350.
Mibelli (1888). Un caso di rinoscleroma. Giron. ital. d. mal. ven. e. d. pelle. nr. 1 en 2. Ref. C. f. Bakt. dl. 5. 1889. pg. 177.
— (1889). Beiträge zur Histologie des Rhinoskleroms. Monatsh. f. prakt. Derm. dl. 8. nr. 12. Ref. C. f. Bakt. dl. 6. pg. 267.
— (1891). Un nuovo metode di colorasione dei bacilli del rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. e. d. pelle. dl. 26. pg. 205. Ref. Ann. de derm. et de syph. 1892. pg. 438.
— (1903). Ueber die Zelldegeneration beim Rhinosklerom. Monatsh. f. prakt. Derm. dl. 37. pg. 377.
Mikulicz (1876). Ueber das Rhinosklerom. Langenbeck's Arch. f. Chir. dl. 20. pg. 485.
Mikulaszek (1929). Recherches expérimentales sur la substance soluble spécifique des bacilles isolés dans le rhinosclérome. C. R. Soc. Biol. dl. 100. pg. 301.
Minkowsky (1924). Rhinosklerom. Ukrain. med. vistn. pg. 61. Ref. C. f. Haut und Geschl. kr.h. dl. 21. pg. 866.
Mori (1888). Ueber pathogene Bakterien in Canalwasser. Ztschr. f. Hyg. dl. 4. pg. 47.
Moskowitz (1892). Sklerom der Luftwege. Prester Med.-Chir. Presse. nr. 6. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 8. pg. 259.
Mühlens (1927). Arbeiten über Tropenkrankheiten und deren Grenzgebieten. Festschr. Nocht. pg. 370.
Mueller, Smith en *Litarczek* (1925). „Residue antigen". Proc. soc. exp. biol. dl. 22. pg. 373.

Nager (1912). Ueber das Sklerom der obern Luftwege. Corresp.bl. f. Schweiz. Aerzte. dl. 42. pg. 485.
— (1914). Weitere Beitrag zur Kasuistik des Rhinosklerom in der Schweiz. Corresp b.. f. Schweiz. Aerzte. dl. 44. pg. 178.
— (1925). Rhinosklerom. Schweiz. Med. Wschr. dl. 55. pg. 988.

Navratil (1897—1899). Rhinosplastik bei Sklerom. Sitz. ber. der ungarische Gesellsch. f. Ohr. u. Kehlkopfärzte in Budapest.

Nagy (1912). Ueber das Sklerom. C. f. Bakt. dl. 62. pg. 235.

Nemenow (1911). Zur Behandlung des Rhinosklerom mit Röntgenstrahlen. Arch. f. klin Chir. dl. 94. nr. 2.

Neumann (1902). Bakteriologische Untersuchungen gesunder und kranker Nasen. Ztschr. f. Hyg. dl. 40. pg. 33.

Neumann (1910). Ein Beitrag zur Klinik des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 44. pg. 389.

New (1921). Rhinoscleroma. Clin. North. America. dl. 1 pg. 1393.

Nicolle en *Hébert* (1897). Les angines à bacille de Friedländer. Ann. Inst. Pasteur. dl. 11 pg. 67.

Nowicki (1927). Das Rhinosklerom von Anatomischem Standpunkt. Pols. gaz. lek. dl. 6. pg. 528. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 29. pg. 534.

Nicolle (1897). Note sur un enchantillon de bacille de Friedländer isolé dans la vase de la Seine. Ann. Inst. Pasteur. dl. 11. pg. 80.

Nikiforow (1888). Ueber das Rhinosklerom. Arch. f. Exp. Path. u. Ther. dl. 6. pg. 424. Ref. C. f. Bakt. dl. 4. pg. 397.

Ninger (1921, 1924, 1925). Skleromfälle der Klinik in Brünn (1921—'23). Cas. lek. ces 1921. pg. 156. 1924. pg. 382, 450, 487, 525 en 758. 1925. pg. 232. Ref. C. f. Bakt. dl. 82. 1926. pg. 511.

Nolle (1917). Contribution al estudio del escleroma en Chile. Santiago.

Noyes (1890). Ueber die Kolloiden Zellen im Rhinosklerомgewebe. Monatsh. f. prakt. Dermat. dl. 10. nr. 8. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 6. pg. 208.

Nijfeldt (1925). Experimenteiles Sklerom (Deensch) Hospitalstidende. dl. 68. pg. 50.

Oerskov (1924). Ueber Bakterienzuchtung. C. f. Bakt. dl. 92. pg. 312.

Oro (1898). Due casi di rinoscleroma. Giorn. ital. d. mal. ven. e.d. pelle. pg. 195.

Pachonski (1910—'11). 273 Fälle von Sklerom. Arch. intern. de laryng. dl. 30. pg. 430 en 802. dl. 31. pg. 81.

Page (1912). Bacterium Ozaenae Abel. J. med. research. dl. 26. pg. 489. Ref. C. f. Bakt. dl. 55. pg. 136.

Pallestrini (1926). Considerasioni istopatologische sui rinoscleroma. Arch. ital. di laring. dl. 45. pg. 5. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 8. pg. 925.

Paltauf en *Eiselsberg* (1886). Zur Aetiologie des Rhinoskleroms. Fortschr. d. Med. dl. 4. pg. 617 en 649. Ref. C. f. Bakt. dl. 1. 1887. pg. 236.

Paltauf (1890). Parasitologischen Mitteilungen. W. Med. W.schr. nr. 3.

— (1891—'92). Zur Aetiologie der Sklerom des Rachens, der Kehlkopf, der Luftröhre und der Nase. W. klin. W.schr. 1891. dl. 52. pg. 975 en dl. 53. pg. 1004. 1892. dl. 1. pg. 11 en dl. 2. pg. 26.

— (1903). Ueber Agglutination und Praecipitation. D. Med. W.schr. pg. 946.

— (1913). Die Agglutination: Kolle en v. Wassermann. Handbuch d. path. Mikroörg 2de druk. dl. 2. pg. 483 (503).

Pardo Castello en *Dominguez* (1922). Rhinoscleroma, report of a case. Arch. of derm. and Syph. dl. 5. pg. 478. Ref. J. trop. med. dl. 26. 1923. pg. 197.

Passini (1902). Sulla morfologia del bacillo del rinoscleroma. Ass. med. chir. di Parma Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. dl. 35. pg. 213.

— (1920). Proc. d. soc. ital. derm. pg. 306.

Pawlow (1888). Ein Fall von Rhinosklerom der Nase, des Rachen und Arms. Med. Oboz. nr. 10. Ref. C. f. Bakt. dl. 5. 1889. pg. 549.

Pawlowsky (1890). Aetiologie u. Pathologie des Rhinoskleroms. X Intern. med. Kongresz. Berlijn 1891. C. f. Allg. Path. u. Path. Anat. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 7. 1891. pg. 263.

Pawlowsky (1891). Eine neue klinische Form des Rhinoskleroms. Med. Obsren. nr. 8. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 7. pg. 263.
— (1894). Ueber die Behandlung des Rhinoskleroms mit Rhinosklerin. D. med. W.schr. pg. 303 en 323.
— (1903). Ueber die Rhinosklerompolypen. C. f. Chir. pg. 481. Ref. C. f. Bakt. dl. 34. 1904. pg. 556.
Payne en *Semon* (1885). Brit. med. J. 7 en 21 Mrt.
Pellizari (1883). Il rinoscleroma. Arch. d. scuola d'anat. patol. di Firenze. nr. 2. Ref. Ann. de derm. et de syph. pg. 549.
Perez (1899—1901). Recherches sur la bactériologie de l'ozène. Ann. Inst. Pasteur. dl. 13. pg. 937. dl. 15. pg. 409.
Perkins (1901). Report of a laboratory-epizootic among guinea-pigs, due to bacillus mucusos capsulatus. J. exp. med. dl 6. pg. 389.
— (1904). Bacillus mucosus capsulatus. J. inf. dis. dl. 1. pg. 241.
— (1907). Relation of the bacillus mucosus capsulatus group to rhinoscleroma. J. inf. dis. dl. 4. pg. 51.
— (1925). Classification of spore-free, Gram-negative, aerobic rods. J. inf. dis. dl. 37. pg. 232 (248).
Pfeiffer (1889). Ueber einen neuen Kapselbacillus. Ztschr. f. Hyg. dl. 6. pg. 145.
Pick (1895). Demonstration zweier Fälle v. Rhinosklerom. Prager med. W.schr. pg. 110. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 13. 1897. pg. 637.
— (1911). Ueber Sklerom. Verh. d. Ver. deutscher Laryng. pg. 110.
— (1912). Ein Fall von Sklerom. W. klin. W.schr. pg. 614.
— (1923). Ueber Sklerom. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 3. pg. 360.
Pieniacek (1900). Heymann: Handbuch der Laryngologie.
Pitenko (1926). 7. Fälle von Rhinosklerom. Vestn. rino-laringo-otiatrii. pg. 65. Ç, f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 21. pg. 866.
Pjatak (1927). Skleromfälle. Ukrainsk. med. vistn. dl. 5. pg. 480 en 486. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 29. pg. 341.
Plehn (1904). Bacterium cyprinicida nov. spec. C. f. Bakt. dl. 35. pg. 461.
Pollitzer (1906). A case of rhinoscleroma. Laryngoscope. dl. 16. pg. 963.
— (1910). Rhinoscleroma cured by X-ray treatment. J. cut. dis. dl. 28. pg. 388.
Porges (1905). Ueber die Agglutinabilität der Kapselbakterien. W. klin. W.schr. pg. 691.
Prasek en *Prica* (1928). Agglutinationsreaktion bei Rhinosklerom. C. f. Bakt. dl. 108. pg. 376.
— (1928). Komplementbindung bei Rhinosklerom. Acta. Oto-Laryng. dl. 13. pg. 73.
Precechtel (1927). Sclérome du nez et du pharynx. Arch. intern. de laryng. dl. 33. pg. 75.
Pur (1927). Bemerkungen zur Topographie des Rhinoskleroms in Mähren (1899—1921). Cas. lek. ces. dl. 66. pg. 1284. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 25. pg. 572.
Putschkowsky (1928). Ueber die gegenwärtige Verbreitung des Skleroms der oberen Luftwege. Ztschr. f. Laryng. dl. 16. pg. 414 (nieuwe russische literatuur).

Quast (1924). Bakteriologische und serologische Untersuchungen über Rhinosklerom. Klin. W.schr. dl. 3. pg. 91.
— (1926). Ueber Komplementbindungsversuche bei Rhinosklerom. C. f. Bakt. dl. 97. pg. 174.

Ranzi (1904). Heilung eines Rhinoskleroms durch X-Strahlen. Fortschr. in das Geb. der Röntg. dl. 3. pg. 284.
Raye (1890). Rhinoscleroma. Indian med. gazette. dl. 24. pg. 97.
Rehn (1909). Die Schnüffelkrankheit des Schweines und ihre Beziehungen zur Ostitis fibrosa infantilis des Menschen. Ziegler's Beitr. zur Path. Anat. und Allg. Path. dl. 44. nr. 2. Ref. Ztschr. f. Fleisch- und Milchhyg. dl. 19. pg. 258.

Reinhard (1900). Zur Kenntnis der Aetiologie narbiger Verengerungen der pharyngealen Tubenöffnungen. Monatsschr. f. Ohrenheilk. dl. 34. pg. 209.
Rettger (1903). Mucin as a bacterial product. J. med. research. dl. 10. pg. 101.
Owen Richards (1913). Rhinoscleroma. Brit. med. J. pg. 741.
Ricchi (1873). Di un nuovo processo operatorio per la cura di rinoscleroma. Il racoglitore med. dl. 3. pg. 103.
— (1901). Su di un caso di laryngoscleroma. Arch. ital. di otologia. dl. 11. nr. 2.
Rio, Del (1909). El escleroma en Chile. Trabajo IV congr. cient. (1ste Pan-Americano) Santiago. 25 Dec. 1908—5 Jan. 1909.
Robertson (1889). Two cases of rhinoscleroma. Brit. med. J. dl. 2. pg. 597. Ref. Intern. C. f. Laryng. dl. 8. pg. 70.
Rona (1899). Ueber die Rhinosklerombacillen. Arch. f. Derm. und Syph. dl. 49. pg. 265.
— (1901). Zur Pathologie des Rhinoskleroms. Arch. f. Derm. und Syph. dl. 58. pg. 165.
Robinson (1927). Radium treatment in neoplasms of the upper air passages. J. Am. Med. Ass. dl. 89. pg. 752.
Roudaeff (1905). Contribution à l'étude du rhinosclérome en Suisse. Thèse de Lausanne.
Russ (1907). Ein Beitrag zur Kulturellen Differenzierung der Kapselbacillen. C. f. Bakt. dl. 44. pg. 289.
Rydygier (1890). Ueber Rhinosklerom. Langenbeck's Arch. f. Chir. dl. 39. nr. 3. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 6. pg. 206.
— (1909). Weitere Erfahrungen über Behandlung des Rhinoskleroms mit Röntgenstrahlen. B. klin. W.schr. pg. 143.
— (1911). Zur Behandlung des Rhinoskleroms. C. f. Chir. pg. 1128.

Sachs (1903). Ein Beitrag zur Kenntnis der Kapselbacillen. C. f. Bakt. dl. 33. pg. 657. (oudere literatuur).
Schablowski (1906). Wesen, Verhütung und Bekämpfung des Rhinoskleroms Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. Suppl. pg. 196. Ref. C. f. Bakt. dl. 38. pg. 714.
Schakow (1910). Rhinoscleroma. Revue mens. des mal. de l'oreille pg. 26. Ref. C. f. Bakt. dl. 48. pg. 327.
Scheer (1923) Rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 7. pg. 684. Ref. C. f. Haut und. Geschl.kr.h. dl. 10. pg. 181.
Schein (1902). Sklerom nas. et. digit. med. sin. Petersburger Med. Chir. Presse.
Schilling (1905). Zur Bakteriologischen Diagnostik des Rhinoskleroms. Arch. f. Laryng. dl. 17. pg. 209.
Schmidt (1903). Ueber ein eigenartiges serodiagnostisches Phänomen („amorphe Agglutination") in „Friedländer"-Rekonvalescentenserum. W. Klin. W.schr. dl. 16. pg. 873
— (1927). Rhinosklerom in Graubünden. Schweiz. Med. W.schr. dl. 57. pg. 1146.
Schmori (1922). Untersuchungsmethoden. 12de en 13de druk. pg. 343 en 344.
Schnierer (1924). Fall von jugendlichem Rhinosklerom, dauernde Besserung nach Dilatation und Radiumbehandlung. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 58. pg. 566.
Schoetz (1898). Ein Fall von Rhinosklerom. B. klin. W.schr. nr. 37.
Schridde (1905). Zur Histologie des Rhinoskleroms. Arch. f. Derm. u. Syph. dl. 73. pg. 107.
Schrötter (1878). Ueber „Chorditis vocalis inferior hypertrofica". Monatsschr. f. Ohrenh.k. pg. 149.
— (1895). Ein Beitrag zur Kenntniss des Verlaufes des Skleroms der Luftwege. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 29. pg. 149.
— (1905, 1909, 1911). Zur Prophylaxe und Therapie des Skleroms. W. klin. W.schr. 1905. No. 25. 1909. No. 44, 45, 46. 1911. No. 44.
— (1924). Ueber Massnahmen zu einem umfassenden Studium des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 58. pg. 165 en Off. intern. d'hyg. publ. dl. 16. pg. 501.
Schulthess (1887). Ein Fall von Rhinosklerom. Arch. f. Klin. Med. dl. 41.
Schumacher (1928). Zur Gramschen Färbung. C. f. Bakt. dl. 109. pg. 181.

Schwartz (1923). Rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 7. pg. 678. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 9. pg. 331.

Sdrawomyslow (1911). Komplementbindung bei Rhinosklerom. Wratsch. pg. 1831. Ref. C. f. Bakt. dl. 52. 1912. pg. 500.

Secchi (1898). Observasioni sulla istologia et etiologia del rinoscleroma. Cagliari. Ref. Ann. de derm. et de syph. dl. 10. 1899. pg. 193.

Secrétan (1894). Le rhinosclérome en Suisse. Ann. des mal. de l'oreille. dl. 20. pg. 675.

Sercer (1922). Ueber das Vorkommen des Skleroms in Jugoslawien. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 56. pg. 922.

— (1923). Historische und Epidemiologische Übersicht über das Sklerom. Lijec. vjesnik. dl. 45. pg. 53. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 3. pg. 457.

— (1926). Contribution à l'étude du sclérome. Acta oto-laryng. dl. 8. pg. 308.

— (1928). Die experimentelle Skleromforschung an der weissen Maus. Acta oto-laryng. dl. 13. pg. 23.

Sercer en *Podvinec* (1929). Beitrag zum Studium des experimentellen Skleroms. Otolaryngologia slavica. dl. 1, pg. 42.

Sidney Davies (1886). A case of rhinoscleroma. Brit. med. J. pg. 1020. Ref. Ann. de derm. et de syph. pg. 550.

Simko (1911). Ueber Sklerom in Ungarn. Intern. C. f. Ohrenheilk. dl. 9. pg. 52.

Simoni, de (1899). Di una varieta di bacillus mucosus. L'ufficiale sanitario. nr. 1. pg. 529. Ref. C. f. Bakt. dl. 26. pg. 457.

— (1899). Ueber das nicht seltene Vorkommen von Von Frischschen Bacillen in der Nasenschleimhaut des Menschen und der Tiere. C. f. Bakt. dl. 25. pg. 625.

— (1900). Morphologie und Biologie der Mucosusbacillen der Ozaena, und über ihre Identität mit den Pneumobacillen. C. f. Bakt. dl. 27. pg. 426.

Small en *Julianelle* (1923 . Biologic and serologic studies of bac. mucosus group. J. inf. dis. dl. 32. pg. 456.

Small (1924). Observations on the serology of the bac. muc. capsulatus group of bacteria. Proc. path. soc. Philadelphia. Ref. C. f. d. ges. Hyg. dl. 8. pg. 52.

Smith, Erwin (1912). Bacteria in relation to plant diseases. Carnegie Inst. of Washington. 1905. dl. 1. 1911. dl. 2. 1914. dl. 3. C. f. Bakt. Abt. II. dl. 20. 1908. pg. 89. dl. 34. 1912. pg. 394.

Snijders (1917). Gen. T.schr. v. Ned. Ind. dl. 57 pg. 9 (noot).

Snijders en *Stoll* (1918). Verg. afd. S. O. K. 3. Aug. Gen. T.schr. v. Ned. Ind. dl. 59. 1919. pg. XXV.

— (1921). A case of rhinoscleroma in a malay woman in Sumatra. Transact. 4th. Congr. F. E. A. T. M. dl. 2. pg. 269.

Snijders (1923). Rhinoscleroom in Ned. Indië. Verg. afd. S. O. K. 15 Mei. Gen. T.schr. v. Ned. Ind. dl. 64. 1924. pg. XLIII en LXXIII.

— (1925). Rhinoscleroom. Verg. Ned. vereenig. v. trop. gen. 10 Mei. Ned. T.schr. v. Gen. II. pg. 1079.

— (1925). Ueber einen tropischen Rhinoskleromherd auf Sumatra. Arch. f. Schiffs u. Trop. Hyg. dl. 29. Beiheft I. pg. 360.

— (1928). De bacteriologie van het rhinoscleroom. Verg. Vereenig. t. bev. Nat.-Gen. en Heelk. te Amsterdam. Sectie Microbiol. 21 Mrt. Ned. T.schr. v. Gen. I. pg. 2134.

— (1928). Over eenige nieuwe rhinoscleroomgevallen op Sumatra. Verg. Ned. vereenig. v. trop. gen. 1 April. Ned. T.schr. v. Gen. I. pg. 3105.

Sonnenschein (1926). Atypische Wuchsformen von Bakterien als Krankheitserreger (B. paratyphi B). C. f. Bakt. dl. 100. pg. 11.

Soukup (1924). Beitrag zur Klinischen Diagnose des Rhinoskleroms. Cas. lek. ces. pg. 121. Ref. C. f. Bakt. dl. 79. 1925. pg. 563.

Stanziale (1914). Sulla produsione di anticorpi negli animali da esperimento trattati col bacillo del rinoscleroma. Riforma Medica. nr. 12. Ref. C. f. Bakt. dl. 62, pg. 625.

Steinhaus (1910). Du sclérome, étude anatomo-pathologique. Presse otolar ng. belge. pg. 145, 193 en 241 (veel literatuur).
Stelwagon (1913). Rhinoscleroma. J. cut. dis. dl. 31. pg. 427.
Stepanow (1888). Ein Fall von Rhinosklerom. Med. Obozr. nr. 20. Ref. C. f. Bakt. dl. 5. 1889. pg. 549.
— (1894). Zur pathologischen Anatomie und Histologie des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 28. pg. 205 en 244.
Sterling (1925). Le sclérome en Pologne. Off. intern. d'hyg. publ. dl. 17. pg. 41.
Sternberg (1905—'09). Primäres Sklerom der Larynx. Trachea und grosse Bronchien. W. Med. W.schr. 1905. pg. 1283. C. f. Path. Anat. dl. 20. 1909. pg. 1034.
— (1927). Ueber Todesursachen bei Rhinoskleromkranken. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 61. pg. 621.
Stilling en *Secrétan* (1892). Note sur un cas de rhinosclérome. Revue médicale de la Suisse romaine. nr. 3. Ref. Ann. de derm. et de syph. 1893. pg. 214.
Stoll (1927). Verslag Verg. afd. S. O. K. 15 Nov. Gen. T.schr. v. Ned. Ind. dl. 67. pg. CXVI.
Störk (1880). Chron. Blennorrhoea der Nasen-, Kehlkopf- und Luftröhreschleimhaut.
Streit (1903—'07). Beiträge zum Sklerom. Arch. f. Laryng. dl. 14. 1903. pg. 257. dl. 19. 1907. pg. 408.
— (1906). Zur Frage der Agglutinierbarkeit von Kapselbacillen. C. f. Bakt. dl. 40. pg. 709.
Stroganow (1881). Zur Pathologie der chronischen Blennorrhoe der Schleimhaut der Atmungswege. Arb. der Hosp. ärzte zu Odessa. dl. 4.
Strong (1899). Ueber die Kapselbacillen. C. f. Bakt. dl. 25. pg. 49.
Stukowenkow (1887). Uber drei Fälle von Rhinosklerom. Med. Rundschau, Moskou. nr. 20. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 4. 1888. pg. 230.
— (1893). Ein Fall von Rhinosklerom. Wratsch.
Sturmann (1900). Ein Fall von Rhinosklerom. B. Klin. W.schr. pg. 285.
Suess (1911). Ueber specifische Diagnostik des Skleroms. W. klin. W.schr. pg. 1424.
Szmurlo (1929). Quelques remarques sur le sclérome au point de vue clinique et anatomopathologique. Otolaryngologia slavica dl. 1, pg. 58.

Takeuchi (1922—'23). On the histological findings with rhinoscleroma. Transact. Jap. path. soc. dl. 12. pg. 14. dl. 13. pg. 35. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 11. pg. 330. dl. 18. pg. 398.
Tanturri (1872). Un caso dl rinoscleroma Hebrae. Il Morgagni. Napoli. dl. 14. nr. 1.
Tarchini (1924). Contributo alla terapia del rinoscleroma. Bologna. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 17. pg. 809.
Terra (1921). Rhinoscleroma no Brazil. Braz. Med. dl. 2. pg. 311. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 4. pg. 365.
Tesar (1923). Rhinosklerom. Cas. lek. ces. dl. 62. pg. 411. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 9. pg. 331.
Thro (1910). The bacillus of rhinoscleroma. Proc. New-York path. soc. dl. 10. pg. 96. Ref. C. f. Bakt. dl. 49. 1911. pg. 105.
Tissier (1892). Du rhinosclérome. Gazette des hôpitaux. pg. 1019. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 8. pg. 260.
Toenniessen (1912). Untersuchungen über die Kapsel der pathogenen Bakterien. C. f. Bakt. dl. 65. pg. 23.
— (1913). Ueber Wesen und Ursachen der Mutation bei Bakterien. C. f. Bakt. dl. 69. pg. 391.
— (1914). Ueber Ver.rbung und Variabilität bei Bakteriën mit besonderer Berücksichtigung der Virulenz. C. f. Bakt. dl. 73. pg. 241.
— (1915). Ueber Vererbung und Variabilität bei Bakterien. C. f. Bakt. dl. 75. pg. 97.
— (1915). Ueber die Agglutination der Kapselbakterien. C. f. Bakt. dl. 75. pg. 329.

Toenniessen (1915). Ueber die Bedeutung der Virulenz fur die Immunisierung, usw. C. f. Bakt. dl. 76. pg. 262.
— (1921). Untersuchungen über die Kapsel der pathogenen Bakterien II. C. f. Bakt. dl. 85. pg. 225.
— (1921). Ueber eine neue Methode, Nucleoproteide aus Bakterien zu gewinnen. C. f. Bakt. dl. 85. pg. 379.
— (1921). Ueber die Variationsformen der Bakterien, usw. C. f Bakt. dl. 86. pg. 353.
Toeplitz en *Kreuder* (1905). Rhinoscleroma. Am. J. med. science. dl. 130. pg. 81.
Togunowa en *Kordatowa* (1922). Zur Bakteriologie und Vaccinetherapie des Skleroms. Arch. d. klin. u. exp. Med. pg. 74. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 7. pg. 396.
Tomasek (1924—'27). Komplementbindung bei Rhinosklerom. Cas. lek. ces. dl. 63. 1924. pg. 707. dl. 66. 1927. pg. 1843. Ref. C. f. Bakt. dl. 63. 1925. pg. 564. dl. 90. 1928. pg. 282.
Tomczik (1927). On carbohydrate-like specific substance in the colon-aerogenes group. Proc. soc. exp. biol. dl. 24. pg. 810.
Trénel (1902). Etude expérimentale sur l'identité du bacille du rhinosclérome et du bacille de Friedländer. C. R. Soc. Biol. dl. 33. pg. 1353.
Trenzel en *Gross* (1923). Sklerom der Trachea. Klin. W.schr. dl. 2. pg. 1816.
Türck (1866). Klinik der Krankheiten des Kehlkopfes und der Luftröhre. Weenen. pg. 204.

Unna (1894). Rhinosklerom. Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlijn. pg. 480.
— (1895). Ueber Plasmacellen. Monatsh. f. prakt. Derm. dl. 20. pg. 477 en 540.
Urechia en *Popolitza* (1923). L'inoculation experimentale du rhinosclérome par la voie sous-durale. Encéphale. dl. 18. pg. 648. Ref. C. f. d. ges. Hyg. dl. 8. 1924. pg. 52.

Virchow. Specielle Pathologie und Therapie. dl. 3. pg. 288.
Vogelius (1900). Studien über den Friedländerschen Bacillus. Diss. Kopenhagen. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 16. pg. 54.
Vourloud (1908). Action de quelques bactéries sur les hydrates de carbon et le lait tournesolé. C. f. Bakt. dl. 45. pg. 193.
Voulovic (1925). Ueber Rhinosklerom. Serb. Arch. f. d. ges. Med. dl. 7. pg. 178. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 7. pg. 786.
Vratislaw (1924). Chemotherapie des Rhinoskleroms. Cas. lek. ces. dl. 63. pg. 538 en 598. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 14. pg. 86.
Vymola (1922). Rhinosklerom. Cas. lek. ces. dl. 61. pg. 97. Ref. C. f. H. N. und Ohrenkr.h. dl. 1. pg. 42.
— (1924). Aetiologie, Histologie und Therapie des Skleroms. Cas. lek. ces. dl. 63. pg. 86, 110, 253 en 273. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 14. pg. 85.
— (1925). Le traitement du sclérome au moyen des injections de „rhinosclérine". Cas. lek. ces. nr. 37. Ref. Arch. int. de laryng. dl. 33. 1927. pg. 635.
— (1926). Ein durch Injektionen von Rhinosklerin „Honl" geheilter Fall von Sklerom. Cas. lek. ces. dl. 65. pg. 267. Ref. C. f. Bakt. dl. 83. pg. 551.
— (1927). Erwägungen über das Sklerom. Cas. lek. ces. dl. 66. pg. 1014. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 25. pg. 119.
— (1928). Betrachtungen über Sklerom. Cas. lek. ces. pg. 564. Ref. f. Bakt. dl. 94. 1929. pg. 478.

Watkins (1921). Primary scleroma of the larynx in a Negro born in Maryland. Surg. gynec. obst. dl. 33. pg. 47.
Weinlecher (1878). Chirurgische Mitteilungen mit Demonstrationen. W. Med. Presse. nr. 15.
Weismayr (1896). Eine noch nicht beobachtete Komplikation des Skleroms. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 30. pg. 477.

Weiss-Florentin (1925). Fall von Rhinosklerom. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 59. pg. 1237.
Wende (1896). A case of rhinoscleroma originality in the U. S. J. cut. dis. pg. 90. Ref. Ann. de derm. et de syph. pg. 592.
Werther (1924). Rhinosklerom. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 15. pg. 411.
Wilde (1896). Ueber den Bacillus pneumoniae Friedländer und verwandte Bakterien. Diss. Bonn. Autoref. C. f. Bakt. dl. 20. pg. 681.
Welander (1887). Fal of rhinosclerom i tungan och gomen. Hygien (Zweedsch).
Wirabow (1929). Die biologischen Beziehungen zwischen Ozaena und Sklerom. C. f. Bakt. dl. 112. pg. 469 (russische litteratuur).
Wolf (1908). Ueber einen Fall von Friedländer-Bacillen im Harn und über die Agglutination von Kapselbakterien. Arch. f. Hyg. dl. 65. pg. 32.
— (1925). Rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 12. pg. 286. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 18. pg. 689.
Wolkowitsch (1886). Zur Histologie und parasitären Natur des Rhinoskleroms. C. f. Med. Wiss. dl. 24. pg. 849. Ref. C. f. Bakt. dl. 1. 1887. pg. 237.
— (1889). Das Rhinosklerom. Langenbeck's Arch. f. Chir. dl. 38. pg. 356. (oudere literatuur).
— (1911—'22). Zur Statistik und dem Vorkommen des Skleroms in Russland um das Jahr 1910. Monatsschr. f. Ohrenh.k. dl. 45. 1911. pg. 79. dl. 56. 1922. pg. 421.
Wood (1925). Report of a case of rhinoscleroma. Arch. of derm. and syph. dl. 12. pg. 115. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 18. pg. 689.

Xylander (1905). Ein bei Ratten gefundenes Bakterium der Friedländer-Gruppe. Arb. d. Kais. Ges. Ambt. dl. 24. pg. 196 (veel literatuur).

Zagari (1889). Recerche etiologiche sul rinoscleroma. Giorn. intern. d. sciense med. anno XI. nr. 4. Ref. C. f. Bakt. dl. 6. pg. 450.
Zaufal (1887). Prager. Med. W.schr. nr. 16.
Zebrowski (1922). Zur Statistik des Skleroms. Polska. gaz. lek. dl. 1. pg. 535 en 365. Ref. C. f. Haut und Geschl.kr.h. dl. 6. pg. 282.
Zeissl (1880). Ein Fall von vereiterndem Rhinosklerom. W. Med. W.schr. pg. 621. Ref. Ann. de derm. et de syph. pg. 623.
Zeitlin (1897). Zur Casuistik des Rhinoskleroms. Eshenedelnik. nr. 13. Ref. Baumg. Jahresber. dl. 13. pg. 638.
Zwillinger (1910). Beitrag zur Röntgentherapie und Klinik des Skleroms. Ztschr. f. Ohrenh.-k. dl. 61. pg. 50.

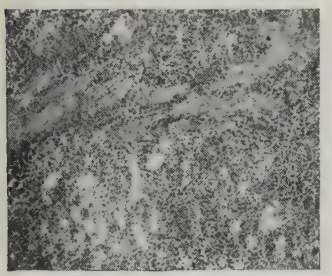
INHOUD.

		Blz.
Hoofdstuk I.	BEGRIP, PATHOLOGISCHE ANATOMIE, KLINIEK.	1
Hoofdstuk II.	BACTERIOLOGIE.	27
Hoofdstuk III.	EPIDEMIOLOGIE.	57
Hoofdstuk IV.	HET RHINOSCLEROOM IN NED.-INDIE.	86
Hoofdstuk V.	BACTERIOLOGISCH ONDERZOEK.	102
Hoofdstuk VI.	CONCLUSIEN EN SLOTBESCHOUWING	141
Literatuur.		

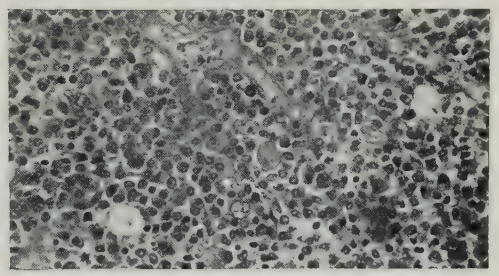
1E GEVAL (DR. STOLL).

Operatie-praeparaat: voorzijde.

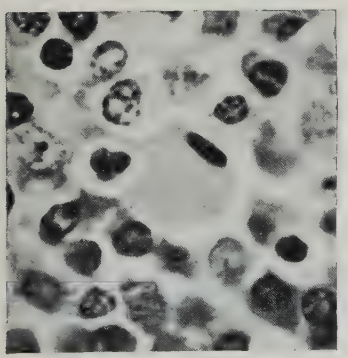
Operatie-praeparaat: achterzijde.



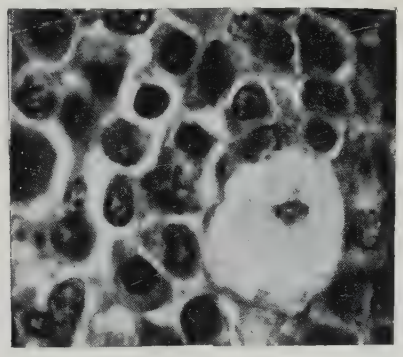
Zwakke vergr.: „als gelardeerd".



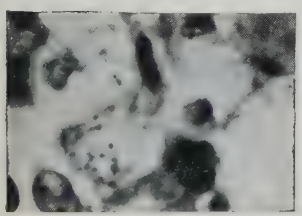
Sterke vergr.: plasmacelinfiltraat, hyaline lichaam, cellen van Mikulicz.



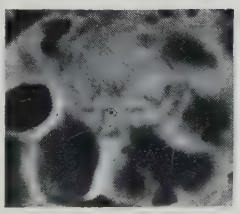
Sterke vergr.: hyaline lichaam, plasmacellen.



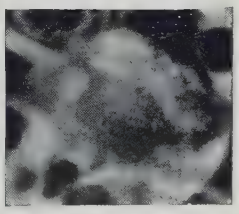
Sterke vergr.: cel van Mikulicz, plasmacellen.



Diplobacteriën.



Krans van bacteriën.

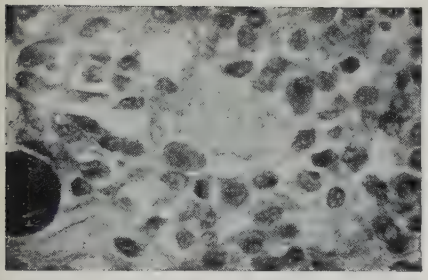


Bacteriën met kapsels.

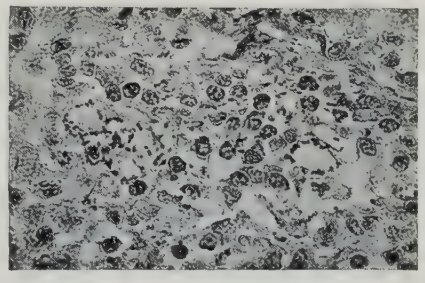
Bacteriën in het weefsel, gekleurd vlg. Nicolle (thionine).

2E GEVAL (DR. DOORENBOS).

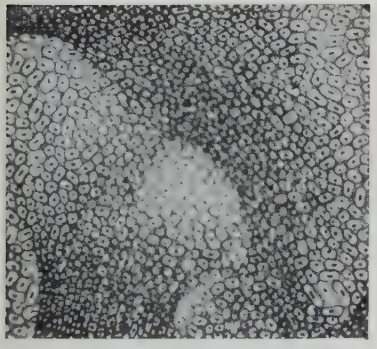
Pat. vóór de behandeling.



Sterke vergr.: plasmacellen, „vacuole" met zwak gekleurde bacteriën, groot hyaline lichaam.



Kransen van bacteriën. Kleuring vlg. Levaditi.

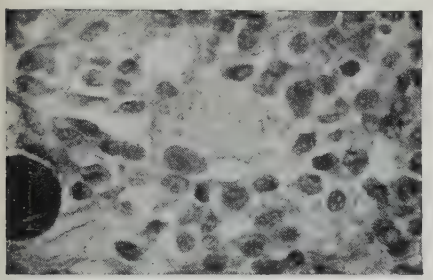


Cultuur: kapselkleuring.

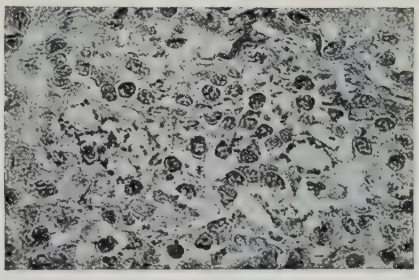
Pat. na de behandeling, 9 maanden later.

2E GEVAL (DR. DOORENBOS).

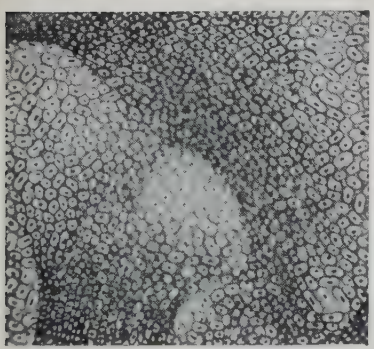
Pat. vóór de behandeling.



Sterke vergr.: plasmacellen, „vacuole" met zwak gekleurde bacteriën, groot hyaline lichaam.



Kransen van bacteriën. Kleuring vlg. Levaditi.

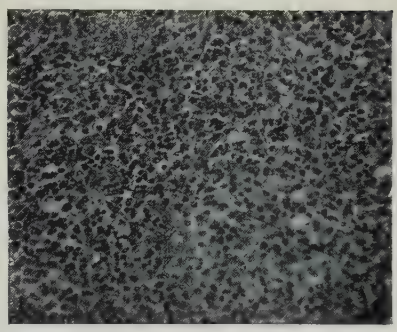


Cultuur: kapselkleuring.

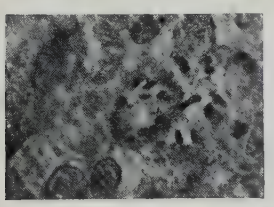
Pat. na de behandeling, 9 maanden later.

3E GEVAL (DR. PANETH).

Septumverdikking en
vernauwing van het linker neusgat.

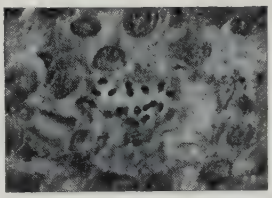


Zwakke vergr.: infiltraat met ronde „gaten", hyaline lichaampjes (links boven).



Krans van bacteriën.

Bacteriën in het weefsel. Kleuring vlg. LEVADITI.

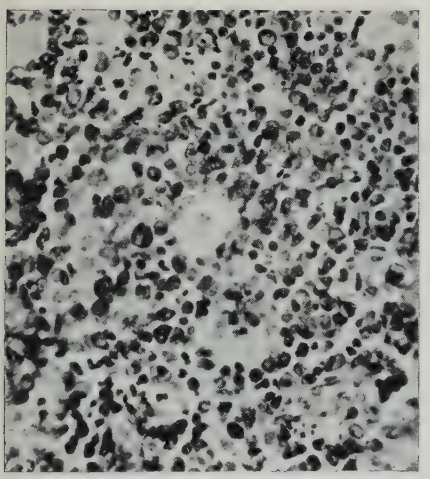


Diplobacteriën.

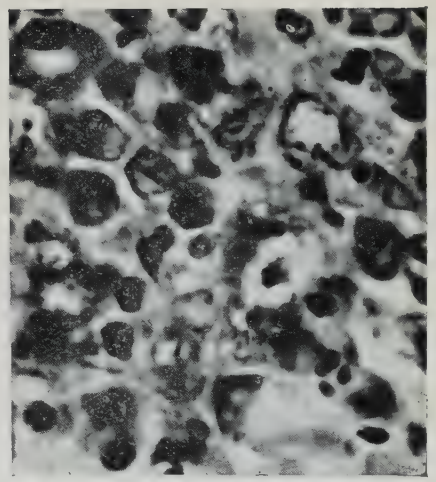
4E, VERMOEDELIJKE, GEVAL (DR. BAIS).

5e GEVAL (Dr. POTT—HOFSTEDE).

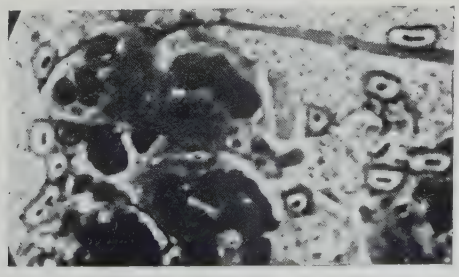
Symmetrische gezwelvorming aan septum en bovenlip.



Zwakke vergr.: plasmacellen, „gaten".

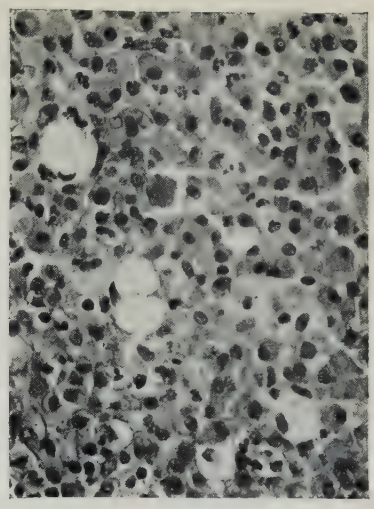


Vergr. 660×: bacteriën en plasmacellen.

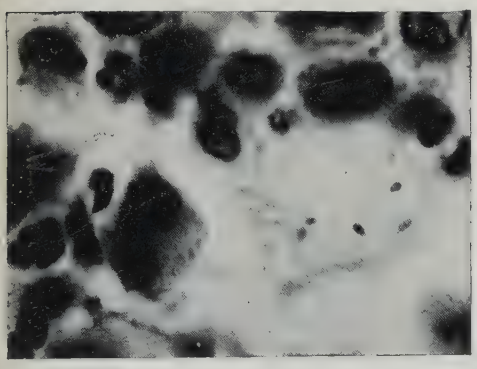


Etter neusabsces muis: bacteriën met fraaie kapsels.

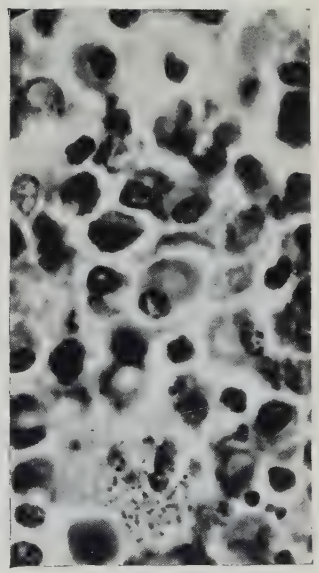
Gezwelvorming in linker neusgat.



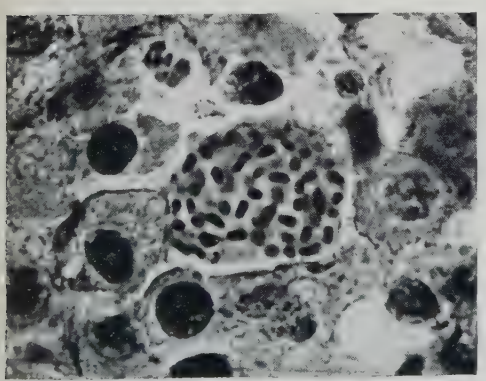
Vergr. 330×: plasmacelinfiltraat, hyaline-gedegen. plasmacellen, „gaten" en Mik. cellen (rechts onder).



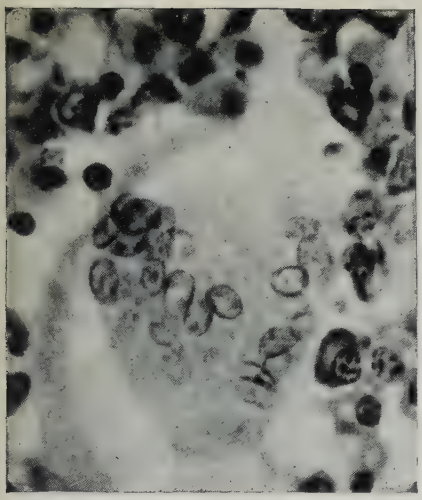
Vergr. 1500×: coccobacteriën met kapsels.



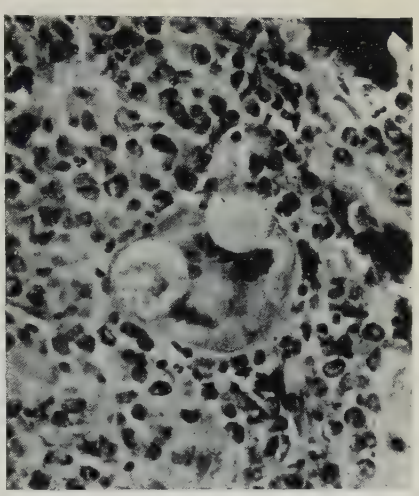
Vergr. 540×: plasmacellen, Mik. cellen met (onder) en zonder (boven) bacteriën.



Vergr. 1500×: gloea-kogel met bacteriën. Kleuring volg. LEVADITI.

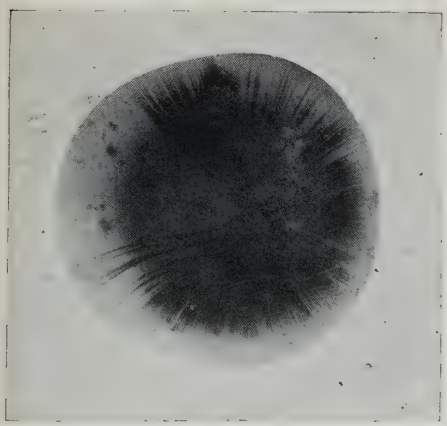


Vergr. 540×: plasmacellen, reuzencel.



Vergr. 330×: plasmacellen, hyaline massa's (rechts), reuzencel met „globi".

RHINOSCLEROOMBACTERIËN: AGARPLAATKOLONIËN. VERGR. 10×.

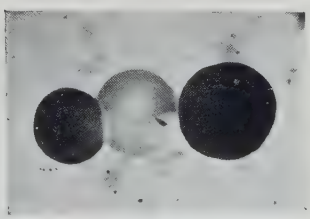


Gemodificeerde „smooth"-kolonie. (fijne radiairstreping tot den rand).

Z.g. gemodificeerde „rough"-koloniën tusschen „smooth"-koloniën in (grove radiairstreping tot halverwegen).

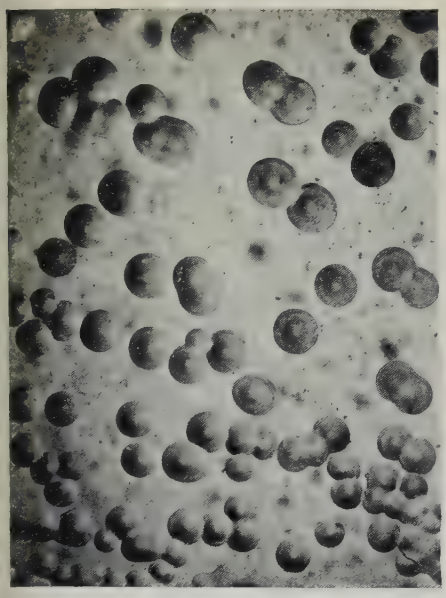
Opvallend licht.

In het midden de „rough"-variant.

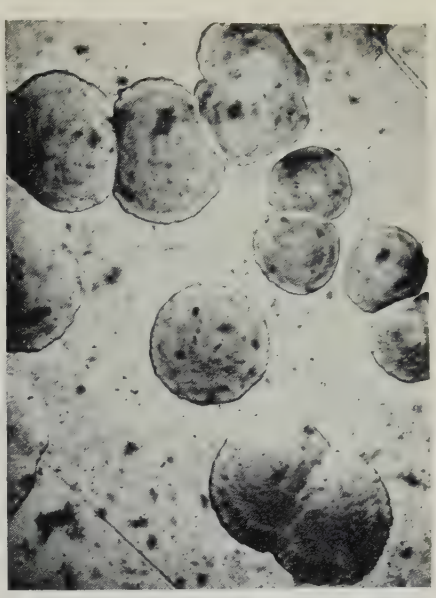


Doorvallend licht.

RHINOSCLEROOMBACTERIËN: AGARPLAATKOLONIËN. VERGR. 10×

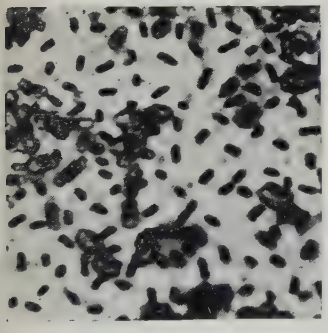


Reincultuur, kleine ronde koloniën („R_1") met papil.

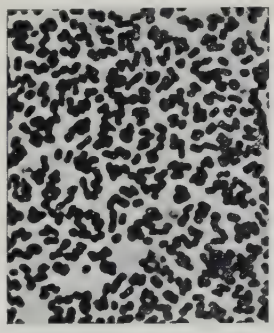


Reincultuur, groote gekartelde koloniën („R_2"), vlak, gefacetteerd.

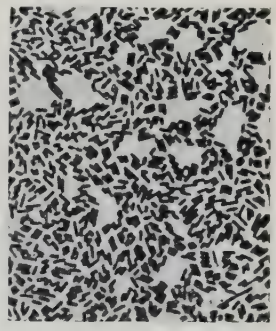
KLEURING VLG. GRAM. VERGR. 1350×.



„Smooth": kapselstaafjes, tusschenstof.



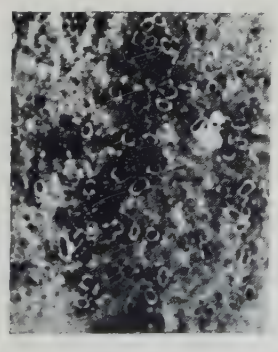
„R_1": coccobacteriën.



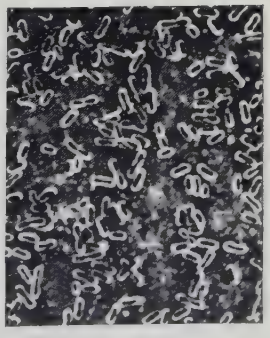
„R_2": lange dunne staafjes.

KLEURING VLG. BURRI-GINS. VERGR. 1350×.

„Smooth": kapsels, ectoplast.



„R_1": coccobacteriën, smalle ectoplast.



„R_2": lange dunne staafjes, breedere ectoplast.